Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palbociclib *(IBRANCE®)*

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter
des Zulassungsinhabers Pfizer Europe

Modul 4 A

Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 22
4.2 Methodik ... 70
4.2.1 Fragestellung ... 70
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 73
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 76
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 76
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 76
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 77
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 79
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 80
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 80
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 82
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 82
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 83
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 95
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 98
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 98
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 100
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 103
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 103
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 106
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 109
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 110
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 113
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 129
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 131
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 131
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 403
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 515

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 516
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 516
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 516
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 516
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 517
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 520
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 520
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 520
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 521
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 522
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 524
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 524
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 524
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 525
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 525
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 526
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 526
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 526
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 528
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 575
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 576
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 576
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 576
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 576
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 577
4.6 Referenzliste ... 578
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 590
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 595
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 597
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 599
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 676
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 698
Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen ... 728

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib 24
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 26
Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens nach SOC und PT 30
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib 73
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-2, ITT-Population) 119
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-4, ITT-Population) 120
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-2, ITT-Population) 120
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-4, ITT-Population) 122
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Monate], Studie PALOMA-2, Safety-Population) 123
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Monate], Studie PALOMA-4, Safety-Population 123
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-20: Operationalisierung Gesamtüberleben 135

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2) 137
Tabelle 4-23:Übersicht der Subgruppenergebnisse für das Gesamtüberleben aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-4, P-REALITY X) 138
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (PALOMA-4) 139
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 142
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben 144
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2) 147
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4) 148
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 151
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie 153
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2) 157
Tabelle 4-34: Erste Folgetherapie: Jegliche systemischen Behandlungen (PALOMA-2) 157
Tabelle 4-35: Erste Folgetherapie: Chemotherapien (PALOMA-2) 159
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4) 162
Tabelle 4-37: Erste Folgetherapie: Jegliche systemischen Behandlungen (PALOMA-4) 162
Tabelle 4-38: Erste Folgetherapie: Chemotherapien (PALOMA-4) 165
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 168
Tabelle 4-40: Erste Folgetherapie: Jegliche systemischen Behandlungen (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 170
Tabelle 4-41: Erste Folgetherapie: Chemotherapien (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 173
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Symptomatik anhand der EQ-5D VAS 176
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-44: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (PALOMA-2) 179
Tabelle 4-45: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (PALOMA-4) 180
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2) 182
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4) 184
Tabelle 4-48: Ergebnisse aus MMRM für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2) 188
Tabelle 4-49: Ergebnisse aus MMRM für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4) 190
Tabelle 4-50: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 192
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 194
Tabelle 4-52: Ergebnisse aus MMRM für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 196
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B 198
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-55: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FACT-B (PALOMA-2) 203
Tabelle 4-56: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FACT-B (PALOMA-4) 204
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2) 205
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4) 215
Tabelle 4-59: Ergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2) ... 226
Tabelle 4-60: Ergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4) ... 236
Tabelle 4-61: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FACT-B (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 243
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 245
Tabelle 4-63: Ergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 256
Tabelle 4-64: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 266
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2) 270

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4) 281

Tabelle 4-68: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2) 291

Tabelle 4-69: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4) 305

Tabelle 4-70: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2) 312

Tabelle 4-71: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2) 313

Tabelle 4-72: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4) 316

Tabelle 4-73: UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (Safety-Population, PALOMA-2) 318

Tabelle 4-74: UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (Safety-Population, PALOMA-4) 329

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2) 333

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4) 336

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 340

Tabelle 4-78: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 350

Tabelle 4-79: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 373

Tabelle 4-80: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 375

Tabelle 4-81: UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 380
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 393
Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Endpunkte (PALOMA-2) 406
Tabelle 4-84: Matrix der durgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (PALOMA-2) 412
Tabelle 4-85: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PALOMA-2) 415
Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Endpunkte (PALOMA-4) 419
Tabelle 4-87: Matrix der durgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (PALOMA-4) 425
Tabelle 4-88: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PALOMA-4) 427
Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Endpunkte (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 430
Tabelle 4-90: Matrix der durgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 436
Tabelle 4-91: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 439
Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms für Endpunkte (PALOMA-2) 444
Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms für Endpunkte (PALOMA-4) 450
Tabelle 4-94: Ergebnis des Interaktionsterms für Endpunkte (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 456
Tabelle 4-95: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (PALOMA-2) 462
Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (PALOMA-4) 465
Tabelle 4-97: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 467
Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PALOMA-2) 470
Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PALOMA-4) 474
Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 477
Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für das Gesamtüberleben aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2) 482

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für das Gesamtüberleben aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 483

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)..... 484

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4) 485

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)..... 486

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)..... 489

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)..... 490

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)..... 493

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 495

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)..... 497

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4) 498

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)..... 499

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2) 500

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 501

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2)..... 504

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)..... 508

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem

Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) ... 509
Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 517
Tabelle 4-119: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 517
Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 518
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 518
Tabelle 4-122: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 519
Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 521
Tabelle 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 522
Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 522
Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 523
Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 525
Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 525
Tabelle 4-129: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 529
Tabelle 4-130: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens nach SOC und PT ... 533
Tabelle 4-131: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 576
Tabelle 4-132 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib ... 591
Tabelle 4-133 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib ... 592
Tabelle 4-134 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Libary nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib ... 593
Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-2 ... 677
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-4 ... 688
Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-2 ... 699
Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-4 ... 710

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib ... 108

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population; Studie PALOMA-2) 139

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population; Studie PALOMA-4) 141

Abbildung 4-5: Forestplot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 143

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population; Studie PALOMA-2) 148

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population; Studie (PALOMA-4)..... 150

Abbildung 4-8: Forestplot für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 152

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population; Studie PALOMA-2) 161

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertendem Wirkstoff (ITT-Population, PALOMA-4) 167

Abbildung 4-11: Forestplot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 169

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 183

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2);..... 184

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4) 186

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)..... 187

Abbildung 4-16: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 189

Abbildung 4-17: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4) 191

Abbildung 4-18: Forestplot für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 195

Abbildung 4-19: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 197

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 208

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 209

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 210

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 211

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 212

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 213

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 214

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für TOI Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 215

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4) 218

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4) 219

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4) 220

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4) 221

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4) 222

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4) 223

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4) 224

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für TOI Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4) 225

Abbildung 4-36: Grafische Zusammenfassung der Änderung von FACT-B Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 228

Abbildung 4-37: Grafische Zusammenfassung der Änderung von FACT-G-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 229

Abbildung 4-38: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Emotionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 230

Abbildung 4-39: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Funktionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-2) 231

Abbildung 4-40: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Körperliches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2) 232

Abbildung 4-41: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Soziales/ familiäres Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-2) 233

Abbildung 4-42: Grafische Zusammenfassung der Änderung von TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-2) 234

Abbildung 4-43: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Breast Cancer Subscale (BCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-2) 235

Abbildung 4-44: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Funktionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-4) 238

Abbildung 4-45: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Körperliches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-4) 239

Abbildung 4-46: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Soziales/ familiäres Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-4) 240

Abbildung 4-47: Grafische Zusammenfassung der Änderung von TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-4) 241

Abbildung 4-48: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Breast Cancer Subscale (BCS) aus RCT mit dem zu bewertenden A (PRO-Population, Studie PALOMA-4) 242

Abbildung 4-49: Forestplot für FACT-B Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 248

Abbildung 4-50: Forestplot für FACT-G-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 249

Abbildung 4-51: Forestplot für Breast Cancer Subscale (BCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 250
Abbildung 4-52: Forestplot für TOI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 251
Abbildung 4-53: Forestplot für Körperliches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 252
Abbildung 4-54: Forestplot für Soziales/ familiäres Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 253
Abbildung 4-55: Forestplot für Emotionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 254
Abbildung 4-56: Forestplot für Funktionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population) 255
Abbildung 4-57: Grafische Zusammenfassung der Änderung von FACT-B Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 258
Abbildung 4-58: Grafische Zusammenfassung der Änderung von FACT-G-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 259
Abbildung 4-59: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Emotionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 260
Abbildung 4-60: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Funktionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 261
Abbildung 4-61: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Körperliches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 262
Abbildung 4-62: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Soziales/ familiäres Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 263
Abbildung 4-63: Grafische Zusammenfassung der Änderung von TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 264
Abbildung 4-64: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Breast Cancer Subscale (BCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population;Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4) 265
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE aller Grade aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-2) 273
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schwerwiegenden UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-2) 274

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety -Population; Studie PALOMA-2) 275
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Nichtschweren UE (CTCAE-Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-2) 276
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-2) 277
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch von Letrozol führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2) 278
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2) 279
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-2) 280
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE aller Grade aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-4) .. 283
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schwerwiegende UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-4) 284
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-4) 285
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-4) 286
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4) 287
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4) 288
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch von Letrozol führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4) 289
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4) 290
Abbildung 4-81: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 344

Abbildung 4-82: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Kombitherapie, Letrozol oder Palbociclib/ Placebo führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 345
Abbildung 4-83: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 346
Abbildung 4-84: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 347
Abbildung 4-85: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch der Kombitherapie, Letrozol oder Palbociclib/ Placebo führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 348
Abbildung 4-86: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 349
Abbildung 4-87: Forestplot für AESI: Febrile Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 398
Abbildung 4-88: Forestplot für AESI: Interstitielle Lungenkrankheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 399
Abbildung 4-89: Forestplot für AESI: Neutropenische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 400
Abbildung 4-90: Forestplot für AESI: Neutropenische Sepsis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 401
Abbildung 4-91: Forestplot für AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 402
Abbildung 4-92: Flowchart für Studie (PALOMA-2; Datenschnitt 31. May 2017) 686
Abbildung 4-93: Flowchart für Studie (PALOMA-2; Datenschnitt 15.11.2021) 687
Abbildung 4-94: Flowchart für Studie (PALOMA-4; Datenschnitt 31.8.2020) 697

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AI	Aromatase-Inhibitor
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCS	Breast Cancer Subscale
BICR	unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (Blinded Independent Central Review)
CBR	Clinical Benefit Response
CCND1	Cyclin D1
CDK	Zyklin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
CDKN2A	Zyklin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A
CEP17	Centromeric Probe for Chromosome 17
CES-D-10	Center of Epidemiologic Studies Depression Scale, 10-item Version
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CISH	Chromogene in situ Hybridisierung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Erkrankung – Erstbeschreibung im Jahr 2019 (Corona Virus Disease 2019)
CSCO	Chinese Society for Clinical Oncology
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTSQ	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire

Abkürzung	Bedeutung
CYP	Cytochrom
DC	Krankheitkontrolle (Disease control)
DCR	Disease Control Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union (European Union)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EuroQoL	European Quality of Life
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FDA	(US) Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin Embedded
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FWB	Funktionelles Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

Abkürzung	Bedeutung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Randomization Technology
ISH	In situ Hybridisierung
ITT	Intention To Treat
kg	Kilogramm
Ki67	Antigen Ki-67 (Ki - Kiel)
KI	Konfidenzintervall
LTFU	Lost To Follow-Up
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)
MITT	Modified Intent-To-Treatment
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl der Patientinnen mit Ereignis/ Anzahl der Patientinnen mit Daten
N	Anzahl der Patientinnen/ Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden
N.B.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
NCT	(US) National Clinical Trial
NE	Nicht errechenbar/ nicht erreicht/ nicht bestimmbar

Abkürzung	Bedeutung
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
OR	Objektives Ansprechen (Overall Response)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PICC	Peripher eingeführter zentralvenöser Katheter
p. o.	Per Os
P-REALITY X	Palbociclib REAlworld first-LIne comparaTive effectiveness studY eXtended
pRb	Retinoblastoma Susceptibility Gene Product
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (Preferred Terms nach MedDRA)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physisches Wohlbefinden
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-BR23)
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-C30)
QLQ-ELD14	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten > 70 Jahre mit einer Krebserkrankung (Quality of Life Questionnaire-ELD14)
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
rwPFS	Real World Progressionsfreies Überleben (Real World Progression-Free Survival)
SAP	Statistischer Analysenplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF-12	Short Form-12
SGB	Sozialgesetzbuch
sIPTW	Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting

Abkürzung	Bedeutung
SMQ	Standardised MedDRA Querie
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales Wohlbefinden
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

– 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 ist die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von IBRANCE® (Palbociclib) als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der Zyklin-abhängigen Kinase (Cyclin-Dependent Kinase, CDK)4/6-Inhibitoren in Kombination mit einem Aromatasehemmer als endokrin-basierte Therapie (**Intervention**), im Vergleich zur **zweckmäßigen Vergleichstherapie** (zVT) zur Behandlung von Hormonrezeptor-positivem (HR-positivem), humanem epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (Anwendungsgebiet [AWG] A).

Befristet wurde der Beschluss für die Population A1 – Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie **(Patientenpopulation)** mit der Auflage, die finalen Ergebnisse der Studie PALOMA-2 vorzulegen, welche nun mit dem Datenschnitt vom 15. November 2021 verfügbar sind. Weitere Evidenz für die Nutzenbewertung von Palbociclib erfolgt durch die Darstellung der Studie PALOMA-4 und der meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien.

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

- Mortalität,
- Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert),
- Lebensqualität und
- Nebenwirkungen

herangezogen.

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

Datenquellen

Mittels der in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebenen Recherchen konnten drei für die Beantwortung der Fragestellung relevante RCT, die Phase-I/II-Studie PALOMA-1 (NCT00721409), die Phase-III-Studie PALOMA-2 (NCT01740427), sowie die ausschließlich in Asien durchgeführte Phase-III-Studie PALOMA-4 (NCT02297438) identifiziert werden. Die Studienberichte der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 dienten als Basis für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate, des Weiteren wurden Zusatzanalysen

durchgeführt. Die Studie PALOMA-1 wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PALOMA-2 vorgelegt werden sollen. Die Studie wird der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G dargestellt.

Gemäß der Befristungsauflage werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts der Studie PALOMA-2 (15. November 2021) in vollem Umfang dargestellt. Eine Darstellung der Ergebnisse Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, sowie der Unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgt ebenfalls mithilfe des finalen Datenschnittes vom 15. November 2021. Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), Symptomatik anhand der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B) wird der Datenschnitt vom 31. Mai 2017 verwendet. Zum Zeitpunkt der Wiedereinreichung ist kein weiterer Datenschnitt vorgesehen. Für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität befanden sich 70,5 % der Patientinnen im Palbociclib + Letrozol-Behandlungsarm und 86 % der Patientinnen im Letrozol-Behandlungsarm bereits im Follow-Up. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Symptomatik und Lebensqualität maßgeblich unter Therapie und weniger im Verlauf des Follow-Up verändert und somit keine bewertungsrelevanten neuen Erkenntnisse vorliegen.

Für die Daten aus der der noch laufenden Studie PALOMA-4 (eine ausschließlich in Asien durchgeführte Studie mit einem Design analog zur PALOMA-2) wird der Datenschnitt vom 31. August 2020 herangezogen.

Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Patienten-populationen
2	**Intervention**	Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/ Letrozol) gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/ Letrozol)	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichs-therapie**	Therapie mit • Letrozol	Keine Therapie mit • Letrozol	Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie
4	**Endpunkte[a]**	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: · Mortalität, · Morbidität, · Lebensqualität, · Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der · Mortalität, · Morbidität, · Lebensqualität, · Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO des G-BA Nebenwirkungen zur Schadens-abwägung
5	**Studientyp**	Randomisiert kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Empfohlene Mindest-studiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet
7	**Publikationstyp[b]**	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.

b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber der zVT Letrozol werden die zwei direkt vergleichenden RCT PALOMA-2 und PALOMA-4 vollumfänglich dargestellt, sowie die Ergebnisse beider Studien meta-analytisch zusammengefasst. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Bewertungsgrundlage sind die Studienberichte, des Weiteren wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der Studienbericht herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die Studie PALOMA-2 ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Durch das randomisierte und doppelblinde Design der Studien wird bei allen Endpunkten – mit Ausnahme des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) –, einschließlich der patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcome, PRO) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Den patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern wird in beiden Studien durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben gibt es in der Studie PALOMA-2 Hinweise auf informative Zensierung und nicht plausible Ergebnisse für die Subgruppen ECOG 0 und de novo metastasiert. Zum einen gibt es hohe Lost-To-Follow-Up (LTFU)-Werte und zum anderen ist das mediane Gesamtüberleben für die Kontrollgruppe innerhalb der ECOG 0 Gruppe so lang, dass dies jeder Evidenz widerspricht und damit nicht plausibel erscheint. Das mediane Gesamtüberleben des Placebo + Letrozol-Arms übertrifft mit 85,9 Monaten deutlich das mediane Überleben der Gesamtstudie von 51,2 Monaten. Auch beim LTFU der ECOG 0 Subgruppe fälltzum einen ein deutlich über dem Durchschnitt der Studie liegender Wert für den Kontrollarm auf, zum anderen eine unproportionale Verteilung zwischen dem Palbociclib-Arm und dem Kontrollarm (11,3 % versus 27,5 %). Ähnlich fragliche Ergebnisse liefert die Subgruppe der de novo metastasierten Patientinnen mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,33, welches per se der bereits vorhandenen Evidenz aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-4 bzw. der Studie Palbociclib REAlworld first-LIne comparaTive effectiveness studY eXtended (P-REALITY X) widerspricht. In diesen Studien findet sich ein konsistenter und gleichgerichteter Effekt entgegengesetzt zur Studie PALOMA-2. Die Studie PALOMA-4 ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Durch das randomisierte und doppelblinde Design der Studie wird bei allen Endpunkten, einschließlich der PRO zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial

ausgegangen. Den patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern wird in beiden Studien durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen:

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Gesamtüberleben			
Meta-Analyse[1]	Gesamtüberleben	0,95 [0,80; 1,13]; 0,5889 Interaktionstest: 0,9876	Kein Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben			
Meta-Analyse[1]	Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	0,61 [0,52; 0,71]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,2666	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie			
Meta-Analyse[1]	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,73 [0,63; 0,85]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9888	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS			
Meta-Analyse[1]	EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	0,95 [0,79; 1,14]; 0,6084 Interaktionstest: 0,9886	Kein Zusatznutzen
	EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15 %	0,88 [0,70; 1,10]; 0,2679 Interaktionstest: 0,2150	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B			
Meta-Analyse[1]	FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	1,10 [0,93; 1,30]; 0,2410 Interaktionstest: 0,5871	Kein Zusatznutzen
	FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 15 %	0,92 [0,71; 1,20]; 0,5542 Interaktionstest: 0,6408	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	1,00 [0,85; 1,17]; 0,9944 Interaktionstest: 0,8667	Kein Zusatznutzen
	FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 15 %	0,91 [0,72; 1,15]; 0,4380 Interaktionstest: 0,8912	
Meta-Analyse[1]	Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	1,14 [0,96; 1,35]; 0,1205 Interaktionstest: 0,3713	Kein Zusatznutzen
	Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 15 %	1,07 [0,84; 1,37]; 0,5817 Interaktionstest: 0,3582	
Meta-Analyse[1]	TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	1,00 [0,84; 1,18]; 0,9816 Interaktionstest: 0,5112	Kein Zusatznutzen
	TOI Verschlechterung um ≥ 15 %	1,04 [0,81; 1,34]; 0,7505 Interaktionstest: 0,7322	
Meta-Analyse[1]	Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,91 [0,78; 1,07]; 0,2789 Interaktionstest: 0,8478	Kein Zusatznutzen
	Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 15 %	1,07 [0,87; 1,31]; 0,5459 Interaktionstest: 0,9850	
Meta-Analyse[1]	Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,85 [0,72; 0,99]; 0,0395 Interaktionstest: 0,6939	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 15 %	0,85 [0,71; 1,03]; 0,0994 Interaktionstest: 0,6984	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	1,01 [0,85; 1,19]; 0,9156 Interaktionstest: 0,9683	Kein Zusatznutzen
	Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 15 %	0,90 [0,74; 1,11]; 0,3384 Interaktionstest: 0,5518	
Meta-Analyse[1]	Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,89 [0,76; 1,04]; 0,1481 Interaktionstest: 0,7814	Kein Zusatznutzen
	Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 15 %	0,97 [0,79; 1,18]; 0,7590 Interaktionstest: 0,9165	
Unerwünschte Ereignisse			
PALOMA-2	UE aller Grade	1,50 [1,26; 1,77]; < 0,0001	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-4		4,12 [3,09; 5,49]; < 0,0001	
Meta-Analyse[1]	Schwerwiegende UE (SUE)	1,35 [0,98; 1,86]; 0,0611 Interaktionstest: 0,7642	Kein Zusatznutzen
PALOMA-2	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	4,65 [3,59; 6,03]; < 0,0001	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-4		11,29 [7,73; 16,47]; < 0,0001	
Meta-Analyse[1]	UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten	1,45 [0,81; 2,62]; 0,2111 Interaktionstest: 0,2308	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	UE, die zum Tod führten	1,31 [0,54; 3,18]; 0,5525 Interaktionstest: 0,6916	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)			
Meta-Analyse[1]	AESI: Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	Hinweis für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Schwerwiegende AESI: Febrile Neutropenie	RR: 5,41 [0,65; 45,30]; 0,1196 Interaktionstest: NE	
Meta-Analyse[1]	Schwere AESI: Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse[1]	AESI: Erkrankung der Linse	1,34 [0,87; 2,06]; 0,1817 Interaktionstest: 0,4496	Kein Zusatznutzen
PALOMA-2	Schwerwiegende AESI: Erkrankung der Linse	0,69 [0,07; 6,96]; 0,7547	
PALOMA-2	Schwere AESI: Erkrankung der Linse	2,10 [0,25; 17,74]; 0,4860	
Meta-Analyse[1]	AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	1,17 [0,31; 4,45]; 0,8137 Interaktionstest: 0,9915	Kein Zusatznutzen
	Schwerwiegende AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	RR: 3,51 [0,18; 67,61]; 0,4058 Interaktionstest: NE	
	Schwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	RR: 1,50 [0,06; 36,76]; 0,8026 Interaktionstest: NE	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	1,37 [0,84; 2,24]; 0,2090 Interaktionstest: 0,3031	Kein Zusatznutzen
PALOMA-2	Schwerwiegende AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	0,66 [0,12; 3,61]; 0,6292	
Meta-Analyse[1]	Schwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	0,93 [0,36; 2,41]; 0,8860 Interaktionstest: 0,3200	

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4; Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2; Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4

1: Die Meta-Analyse wurde anhand der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durchgeführt.

2: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein); Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, ist das HR nicht berechenbar und stattdessen erfolgt die Darstellung auf Basis des RR.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BCS: Breast Cancer Subscale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens nach SOC und PT

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7,56 [5,79; 9,89]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4360	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-2	Anämie	2,36 [1,51; 3,69]; 0,0001	
PALOMA-4	Anämie	5,65 [3,11; 10,26]; < 0,0001	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	
PALOMA-2	Neutropenie	30,58 [15,15; 61,73]; < 0,0001	
PALOMA-4	Neutropenie	7,79 [4,23; 14,35]; < 0,0001	
Meta-Analyse[1]	Leukopenie	11,90 [6,26; 22,60]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,0766	
Meta-Analyse[1]	Thrombozytopenie	12,40 [4,53; 33,94]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9796	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28,77 [15,33; 53,99]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9210	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Anämie	2,66 [1,18; 6,02]; 0,0148 Interaktionstest: 0,6396	
Meta-Analyse[1]	Neutropenie	128,31 [31,94; 515,45]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9688	
Meta-Analyse[1]	Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Leukopenie	RR: 53,55 [7,45; 384,66]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9997	
Meta-Analyse[1]	Thrombozytopenie	RR: 7,32 [0,94; 57,16]; 0,0575 Interaktionstest: NE	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 7,35 [0,89; 60,70]; 0,0641 Interaktionstest: 0,9996	Kein Zusatznutzen
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
PALOMA-2	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,46 [1,16; 1,83]; 0,0011	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-4	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,92 [0,63; 1,36]; 0,6856	
Meta-Analyse[1]	Konjunktivitis	1,26 [0,52; 3,03]; 0,6120 Interaktionstest: 0,7164	
Meta-Analyse[1]	Zystitis	0,97 [0,38; 2,49]; 0,9540 Interaktionstest: 0,9889	
Meta-Analyse[1]	Gastroenteritis	1,78 [0,60; 5,29]; 0,2954 Interaktionstest: 0,9889	
Meta-Analyse[1]	Gingivitis	1,45 [0,51; 4,13]; 0,4787 Interaktionstest: 0,0741	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Bronchitis	1,33 [0,62; 2,83]; 0,4638 Interaktionstest: 0,6109	
Meta-Analyse[1]	Zellulitis	1,02 [0,35; 2,93]; 0,9758 Interaktionstest: 0,9040	
Meta-Analyse[1]	Herpes zoster	0,75 [0,34; 1,65]; 0,4665 Interaktionstest: 0,2160	
Meta-Analyse[1]	Grippe	1,72 [0,81; 3,67]; 0,1550 Interaktionstest: 0,5615	
Meta-Analyse[1]	Infektion der unteren Atemwege	2,70 [0,61; 11,86]; 0,1723 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse[1]	Nasopharyngitis	1,38 [0,94; 2,04]; 0,1012 Interaktionstest: 0,5492	
Meta-Analyse[1]	Oraler Herpes	4,56 [1,39; 14,94]; 0,0058 Interaktionstest: 0,9994	
Meta-Analyse[1]	Pharyngitis	1,15 [0,43; 3,03]; 0,7828 Interaktionstest: 0,0657	
Meta-Analyse[1]	Pneumonie	1,11 [0,52; 2,37]; 0,7805 Interaktionstest: 0,6724	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Atemwegsinfektion	1,15 [0,36; 3,67]; 0,8183 Interaktionstest: 0,8126	
Meta-Analyse[1]	Sinusitis	1,17 [0,57; 2,40]; 0,6748 Interaktionstest: 0,9859	
Meta-Analyse[1]	Hautinfektion	1,98 [0,56; 7,03]; 0,2805 Interaktionstest: 0,9908	
Meta-Analyse[1]	Zahninfektion	0,87 [0,31; 2,47]; 0,7938 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse[1]	Infektion der oberen Atemwege	1,00 [0,70; 1,43]; 0,9836 Interaktionstest: 0,3391	
Meta-Analyse[1]	Harnwegsinfektion	1,46 [0,92; 2,32]; 0,1099 Interaktionstest: 0,9096	
Meta-Analyse[1]	Virusinfektion der Atemwege	RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034 Interaktionstest: 0,9976	
Meta-Analyse[1]	Rhinitis	RR: 11,64 [1,49; 90,82]; 0,0192 Interaktionstest: 0,9996	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,87 [0,48; 1,59]; 0,6597 Interaktionstest: 0,6988	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,18 [0,68; 2,06]; 0,5483 Interaktionstest: 0,2137	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,02 [0,80; 1,29]; 0,8891 Interaktionstest: 0,4199	Beleg für geringen Zusatznutzen
PALOMA-2	Hyperglykämie	0,33 [0,13; 0,80]; 0,0106	
PALOMA-4	Hyperglykämie	1,32 [0,60; 2,92]; 0,4895	
Meta-Analyse[1]	Appetit vermindert	1,58 [1,04; 2,41]; 0,0324 Interaktionstest: 0,1506	
Meta-Analyse[1]	Dehydratation	2,68 [0,61; 11,84]; 0,1764 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse[1]	Hyperkalzämie	0,42 [0,17; 1,02]; 0,0487 Interaktionstest: 0,7765	
Meta-Analyse[1]	Hypercholesterinämie	0,47 [0,20; 1,12]; 0,0840 Interaktionstest: 0,1260	
Meta-Analyse[1]	Hyperkaliämie	1,27 [0,49; 3,26]; 0,6253 Interaktionstest: 0,9885	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Hyperurikämie	2,17 [0,68; 6,91]; 0,1780 Interaktionstest: 0,9931	
Meta-Analyse[1]	Hypalbuminämie	1,92 [0,61; 6,03]; 0,2579 Interaktionstest: 0,9908	
Meta-Analyse[1]	Hypokalzämie	0,98 [0,53; 1,81]; 0,9432 Interaktionstest: 0,6666	
Meta-Analyse[1]	Hypokaliämie	1,36 [0,79; 2,34]; 0,2680 Interaktionstest: 0,8658	
Meta-Analyse[1]	Hypomagnesiämie	1,50 [0,60; 3,77]; 0,3807 Interaktionstest: 0,7186	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,14 [0,60; 2,18]; 0,6899 Interaktionstest: 0,8740	Kein Zusatznutzen
SOC: Untersuchungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Untersuchungen	2,37 [1,97; 2,86]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4269	Beleg für geringeren Nutzen
PALOMA-2	Alaninaminotransferase erhöht	2,01 [1,11; 3,66]; 0,0195	
PALOMA-4	Alaninaminotransferase erhöht	0,88 [0,61; 1,28]; 0,5038	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Aspartataminotransferase erhöht	1,29 [0,94; 1,76]; 0,1127 Interaktionstest: 0,1617	
Meta-Analyse[1]	Bilirubin konjugiert erhöht	1,62 [0,63; 4,17]; 0,3162 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse[1]	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,59 [0,34; 1,05]; 0,0723 Interaktionstest: 0,7483	
Meta-Analyse[1]	Bilirubin im Blut erhöht	0,59 [0,29; 1,21]; 0,1472 Interaktionstest: 0,4207	
Meta-Analyse[1]	Kreatinin im Blut erhöht	2,08 [1,03; 4,17]; 0,0362 Interaktionstest: 0,2476	
Meta-Analyse[1]	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1,63 [0,69; 3,83]; 0,2565 Interaktionstest: 0,9891	
Meta-Analyse[1]	Blutharnstoff erhöht	0,91 [0,28; 2,99]; 0,8795 Interaktionstest: 0,9920	
Meta-Analyse[1]	Elektrokardiogramm QT verlängert	1,60 [0,88; 2,91]; 0,1181 Interaktionstest: 0,4897	
Meta-Analyse[1]	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1,19 [0,63; 2,25]; 0,5912 Interaktionstest: 0,6038	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Glykolisiertes Hämoglobin erhöht	0,41 [0,16; 1,02]; 0,0485 Interaktionstest: 0,9527	
Meta-Analyse[1]	Hämoglobin erniedrigt	6,79 [2,05; 22,54]; 0,0003 Interaktionstest: 0,9885	
Meta-Analyse[1]	Neutrophilenzahl erniedrigt	8,91 [5,88; 13,49]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,5033	
Meta-Analyse[1]	Thrombozytenzahl vermindert	13,09 [6,35; 26,96]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,7988	
Meta-Analyse[1]	Erythrozytenzahl erniedrigt	5,41 [1,21; 24,14]; 0,0132 Interaktionstest: 0,9934	
Meta-Analyse[1]	Gewicht erniedrigt	0,95 [0,53; 1,71]; 0,8671 Interaktionstest: 0,3634	
Meta-Analyse[1]	Gewicht erhöht	1,31 [0,75; 2,26]; 0,3382 Interaktionstest: 0,6924	
Meta-Analyse[1]	Leukozytenzahl erniedrigt	11,13 [6,90; 17,97]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,8338	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Untersuchungen	11,50 [7,24; 18,25]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4707	Beleg für geringeren Nutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Alaninaminotransferase erhöht	13,18 [1,76; 98,70]; 0,0012 Interaktionstest: 0,9892	
Meta-Analyse[1]	Aspartataminotransferase erhöht	2,22 [0,82; 6,04]; 0,1097 Interaktionstest: 0,6871	
Meta-Analyse[1]	Neutrophilenzahl erniedrigt	53,79 [17,13; 168,90]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,6726	
Meta-Analyse[1]	Thrombozytenzahl vermindert	8,86 [1,13; 69,14]; 0,0123 Interaktionstest: 0,9931	
Meta-Analyse[1]	Leukozytenzahl erniedrigt	70,80 [9,85; 508,78]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9839	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,24 [1,04; 1,48]; 0,0158 Interaktionstest: 0,9872	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Unwohlsein	1,21 [0,46; 3,16]; 0,6980 Interaktionstest: 0,4159	
Meta-Analyse[1]	Ermüdung	1,34 [1,03; 1,75]; 0,0273 Interaktionstest: 0,6921	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Periphere Schwellung	1,20 [0,42; 3,44]; 0,7305 Interaktionstest: 0,3642	
Meta-Analyse[1]	Ödem peripher	1,36 [0,86; 2,16]; 0,1868 Interaktionstest: 0,9980	
Meta-Analyse[1]	Asthenie	1,35 [0,91; 2,02]; 0,1389 Interaktionstest: 0,7054	
Meta-Analyse[1]	Schleimhautentzündung	2,85 [1,40; 5,79]; 0,0026 Interaktionstest: 0,9830	
Meta-Analyse[1]	Grippeähnliche Erkrankung	1,29 [0,75; 2,23]; 0,3540 Interaktionstest: 0,7535	
Meta-Analyse[1]	Brustkorbschmerz	1,19 [0,63; 2,24]; 0,5912 Interaktionstest: 0,2094	
Meta-Analyse[1]	Schüttelfrost	1,32 [0,59; 2,96]; 0,5005 Interaktionstest: 0,7765	
Meta-Analyse[1]	Fieber	1,70 [1,12; 2,59]; 0,0120 Interaktionstest: 0,2376	
Meta-Analyse[1]	Schmerz	0,85 [0,55; 1,32]; 0,4728 Interaktionstest: 0,5963	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2,76 [0,94; 8,10]; 0,0538 Interaktionstest: 0,7862	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3,56 [1,69; 7,51]; 0,0004 Interaktionstest: 0,8268	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Ermüdung	1,81 [0,51; 6,38]; 0,3504 Interaktionstest: 0,9913	
Meta-Analyse[1]	Asthenie	RR: 6,75 [0,81; 55,91]; 0,0769 Interaktionstest: 0,9997	
SOC Augenerkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Augenerkrankungen	1,33 [1,01; 1,75]; 0,0403 Interaktionstest: 0,3675	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Tränensekretion verstärkt	7,46 [1,79; 31,12]; 0,0012 Interaktionstest: 0,9902	
Meta-Analyse[1]	Linsentrübungen	1,24 [0,47; 3,28]; 0,6615 Interaktionstest: 0,9931	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Sehen verschwommen	1,46 [0,68; 3,13]; 0,3334 Interaktionstest: 0,7638	
Meta-Analyse[1]	Sehverschlechterung	1,53 [0,50; 4,71]; 0,4568 Interaktionstest: 0,9895	
Meta-Analyse[1]	Katarakt	1,21 [0,66; 2,22]; 0,5294 Interaktionstest: 0,5765	
Meta-Analyse[1]	Trockenes Auge	0,99 [0,51; 1,92]; 0,9753 Interaktionstest: 0,8389	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Augenerkrankungen	3,07 [0,38; 24,55]; 0,2657 Interaktionstest: 0,9997	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,16 [0,94; 1,43]; 0,1689 Interaktionstest: 0,6922	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Husten	1,15 [0,86; 1,53]; 0,3420 Interaktionstest: 0,9656	
Meta-Analyse[1]	Dysphonie	1,24 [0,38; 4,04]; 0,7184 Interaktionstest: 0,3334	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Dyspnoe	1,00 [0,68; 1,46]; 0,9819 Interaktionstest: 0,5845	
Meta-Analyse[1]	Belastungsdyspnoe	0,96 [0,41; 2,23]; 0,9213 Interaktionstest: 0,9888	
Meta-Analyse[1]	Epistaxis	1,26 [0,72; 2,21]; 0,4186 Interaktionstest: 0,7152	
Meta-Analyse[1]	Nasenverstopfung	1,13 [0,52; 2,45]; 0,7532 Interaktionstest: 0,8676	
Meta-Analyse[1]	Nasenschleimhaut trocken	5,00 [0,64; 38,76]; 0,0874 Interaktionstest: 0,9997	
Meta-Analyse[1]	Schmerzen im Oropharynx	2,75 [1,43; 5,27]; 0,0015 Interaktionstest: 0,4310	
Meta-Analyse[1]	Pleuraerguss	3,24 [0,94; 11,15]; 0,0491 Interaktionstest: 0,8658	
Meta-Analyse[1]	Husten mit Auswurf	1,33 [0,64; 2,78]; 0,4474 Interaktionstest: 0,9844	
Meta-Analyse[1]	Lungenembolie	0,94 [0,32; 2,73]; 0,9045 Interaktionstest: 0,9907	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Allergische Rhinitis	0,91 [0,33; 2,50]; 0,8474 Interaktionstest: 0,2430	
Meta-Analyse[1]	Rhinorrhoe	2,39 [0,82; 6,92]; 0,0983 Interaktionstest: 0,9997	
Meta-Analyse[1]	Hustensyndrom der oberen Atemwege	2,14 [0,47; 9,70]; 0,3146 Interaktionstest: 0,9998	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,01 [0,44; 2,28]; 0,9892 Interaktionstest: 0,0997	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,24 [0,59; 2,61]; 0,5707 Interaktionstest: 0,1683	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1,15 [0,76; 1,74]; 0,5140 Interaktionstest: 0,5855	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Brustschmerz	0,90 [0,44; 1,86]; 0,7844 Interaktionstest: 0,5718	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Vaginale Blutung	1,34 [0,43; 4,18]; 0,6184 Interaktionstest: 0,9903	
Meta-Analyse[1]	Vulvovaginale Trockenheit	2,68 [0,78; 9,15]; 0,1024 Interaktionstest: 0,9908	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1,42 [1,15; 1,74]; 0,0011 Interaktionstest: 0,8617	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Alopezie	1,97 [1,42; 2,73]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,7831	
Meta-Analyse[1]	Trockene Haut	1,91 [1,11; 3,31]; 0,0179 Interaktionstest: 0,9813	
Meta-Analyse[1]	Erythem	0,55 [0,25; 1,21]; 0,1334 Interaktionstest: 0,7282	
Meta-Analyse[1]	Hyperhidrosis	6,63 [0,87; 50,70]; 0,0359 Interaktionstest: 0,9927	
Meta-Analyse[1]	Nagelerkrankung	2,14 [0,62; 7,40]; 0,2180 Interaktionstest: 0,9998	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Nächtliche Schweißausbrüche	1,63 [0,59; 4,48]; 0,3395 Interaktionstest: 0,8939	
Meta-Analyse[1]	Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034 Interaktionstest: 0,9973	
Meta-Analyse[1]	Pruritus	1,59 [0,93; 2,73]; 0,0881 Interaktionstest: 0,2464	
Meta-Analyse[1]	Ausschlag	1,35 [0,90; 2,02]; 0,1500 Interaktionstest: 0,6971	
Meta-Analyse[1]	Ausschlag makulo-papulös	1,27 [0,48; 3,36]; 0,6278 Interaktionstest: 0,9130	
Meta-Analyse[1]	Hautläsion	1,28 [0,42; 3,95]; 0,6645 Interaktionstest: 0,9999	
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,94 [0,62; 1,44]; 0,7848 Interaktionstest: 0,7076	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Dysurie	1,47 [0,47; 4,58]; 0,4997 Interaktionstest: 0,9903	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Pollakisurie	1,75 [0,57; 5,33]; 0,3196 Interaktionstest: 0,9900	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1,99 [0,56; 7,06]; 0,2767 Interaktionstest: 0,9891	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,37 [1,15; 1,63]; 0,0005 Interaktionstest: 0,9295	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Übelkeit	1,31 [1,00; 1,71]; 0,0520 Interaktionstest: 0,4805	
Meta-Analyse[1]	Obstipation	1,16 [0,82; 1,64]; 0,4119 Interaktionstest: 0,1228	
Meta-Analyse[1]	Dysphagie	1,65 [0,54; 5,09]; 0,3769 Interaktionstest: 0,9899	
Meta-Analyse[1]	Stomatitis	2,28 [1,37; 3,81]; 0,0012 Interaktionstest: 0,5941	
Meta-Analyse[1]	Gastritis	1,55 [0,50; 4,81]; 0,4493 Interaktionstest: 0,4115	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Hämorrhoiden	1,15 [0,47; 2,78]; 0,7622 Interaktionstest: 0,8878	
Meta-Analyse[1]	Abdominale Beschwerden	0,79 [0,30; 2,10]; 0,6392 Interaktionstest: 0,8322	
Meta-Analyse[1]	Erbrechen	0,96 [0,66; 1,39]; 0,8304 Interaktionstest: 0,3532	
Meta-Analyse[1]	Gastroösophageale Refluxerkrankung	1,91 [0,89; 4,12]; 0,0934 Interaktionstest: 0,9872	
Meta-Analyse[1]	Mundschmerzen	1,48 [0,48; 4,57]; 0,4962 Interaktionstest: 0,9900	
Meta-Analyse[1]	Diarrhö	1,22 [0,91; 1,63]; 0,1875 Interaktionstest: 0,9234	
Meta-Analyse[1]	Flatulenz	0,87 [0,32; 2,36]; 0,7862 Interaktionstest: 0,9907	
Meta-Analyse[1]	Bauch aufgetrieben	0,58 [0,31; 1,09]; 0,0854 Interaktionstest: 0,3717	
Meta-Analyse[1]	Zahnschmerzen	1,73 [0,84; 3,57]; 0,1327 Interaktionstest: 0,2880	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Zahnfleischschmerz	0,73 [0,31; 1,76]; 0,4841 Interaktionstest: 0,9884	
Meta-Analyse[1]	Mundtrockenheit	0,86 [0,46; 1,63]; 0,6460 Interaktionstest: 0,9843	
Meta-Analyse[1]	Abdominalschmerz	1,49 [0,90; 2,46]; 0,1164 Interaktionstest: 0,0633	
Meta-Analyse[1]	Dyspepsie	0,73 [0,47; 1,15]; 0,1762 Interaktionstest: 0,8763	
Meta-Analyse[1]	Schmerzen Oberbauch	0,87 [0,52; 1,43]; 0,5722 Interaktionstest: 0,3033	
Meta-Analyse1	Mundulzeration	RR: 24,88 [3,42; 180,96]; 0,0015 Interaktionstest: 0,9998	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2,17 [0,63; 7,43]; 0,2062 Interaktionstest: 0,9998	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,09 [0,60; 1,99]; 0,7736 Interaktionstest: 0,8417	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen des Immunsystems			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Immunsystems	1,08 [0,51; 2,28]; 0,8501 Interaktionstest: 0,7920	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Jahreszeitbedingte Allergie	1,26 [0,34; 4,63]; 0,7235 Interaktionstest: 0,9999	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Nervensystems	1,20 [0,97; 1,50]; 0,0978 Interaktionstest: 0,4117	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Schwindelgefühl	1,01 [0,71; 1,45]; 0,9415 Interaktionstest: 0,3143	
Meta-Analyse[1]	Dysgeusie	2,29 [1,07; 4,94]; 0,0289 Interaktionstest: 0,5302	
Meta-Analyse[1]	Kopfschmerzen	0,84 [0,62; 1,13]; 0,2384 Interaktionstest: 0,0862	
Meta-Analyse[1]	Hypoästhesie	1,78 [0,80; 3,98]; 0,1532 Interaktionstest: 0,1088	
Meta-Analyse[1]	Erinnerungsvermögen eingeschränkt	0,66 [0,24; 1,81]; 0,4174 Interaktionstest: 0,9909	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Periphere Neuropathie	1,03 [0,48; 2,18]; 0,9447 Interaktionstest: 0,9410	
Meta-Analyse[1]	Parästhesie	1,25 [0,58; 2,67]; 0,5705 Interaktionstest: 0,9869	
Meta-Analyse[1]	Periphere sensorische Neuropathie	0,94 [0,33; 2,69]; 0,9153 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse[1]	Ischialgie	0,60 [0,23; 1,59]; 0,3009 Interaktionstest: 0,9901	
Meta-Analyse[1]	Synkope	1,16 [0,36; 3,70]; 0,8026 Interaktionstest: 0,8264	
Meta-Analyse[1]	Geschmacksstörung	0,99 [0,37; 2,63]; 0,9787 Interaktionstest: 0,9900	
Meta-Analyse[1]	Tremor	0,95 [0,29; 3,12]; 0,9365 Interaktionstest: 0,9913	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Nervensystems	0,75 [0,30; 1,90]; 0,5471 Interaktionstest: 0,9591	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Nervensystems	0,63 [0,31; 1,29]; 0,2054 Interaktionstest: 0,1735	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,75 [0,44; 1,27]; 0,2761 Interaktionstest: 0,5314	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Ohrschmerzen	1,35 [0,37; 4,90]; 0,6518 Interaktionstest: 0,9922	
Meta-Analyse[1]	Vertigo	0,51 [0,24; 1,08]; 0,0731 Interaktionstest: 0,9889	
SOC: Gefäßerkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Gefäßerkrankungen	0,68 [0,53; 0,87]; 0,0021 Interaktionstest: 0,8249	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Hitzewallung	0,64 [0,47; 0,87]; 0,0036 Interaktionstest: 0,5892	
Meta-Analyse[1]	Hypertonie	0,73 [0,46; 1,16]; 0,1850 Interaktionstest: 0,4921	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Lymphödem	0,81 [0,30; 2,19]; 0,6834 Interaktionstest: 0,9899	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Gefäßerkrankungen	0,68 [0,37; 1,24]; 0,2068 Interaktionstest: 0,5807	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Hypertonie	0,61 [0,33; 1,12]; 0,1093 Interaktionstest: 0,6893	
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1,03 [0,56; 1,86]; 0,9321 Interaktionstest: 0,0834	Kein Zusatznutzen
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1,37 [0,49; 3,83]; 0,5438 Interaktionstest: 0,9890	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3,29 [0,73; 14,70]; 0,1004 Interaktionstest: 0,9908	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Herzerkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Herzerkrankungen	1,01 [0,72; 1,41]; 0,9717 Interaktionstest: 0,3491	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Vorhofflimmern	0,76 [0,26; 2,28]; 0,6271 Interaktionstest: 0,9902	
Meta-Analyse[1]	Palpitationen	0,69 [0,31; 1,50]; 0,3414 Interaktionstest: 0,8689	
Meta-Analyse[1]	Sinustachykardie	1,55 [0,55; 4,33]; 0,4026 Interaktionstest: 0,8346	
Meta-Analyse[1]	Tachykardie	1,73 [0,58; 5,21]; 0,3216 Interaktionstest: 0,9905	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Herzerkrankungen	2,06 [0,60; 7,11]; 0,2435 Interaktionstest: 0,9894	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Herzerkrankungen	3,10 [0,71; 13,51]; 0,1119 Interaktionstest: 0,9997	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Leber- und Gallenerkrankungen	0,75 [0,37; 1,55]; 0,4395 Interaktionstest: 0,1129	Kein Zusatznutzen
SOC: Psychiatrische Erkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Psychiatrische Erkrankungen	0,84 [0,65; 1,10]; 0,2015 Interaktionstest: 0,5677	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Angst	0,69 [0,43; 1,11]; 0,1269 Interaktionstest: 0,8392	
Meta-Analyse[1]	Depression	0,76 [0,45; 1,29]; 0,3047 Interaktionstest: 0,9838	
Meta-Analyse[1]	Schlaflosigkeit	0,91 [0,62; 1,32]; 0,6073 Interaktionstest: 0,4337	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,82 [0,69; 0,97]; 0,0235 Interaktionstest: 0,9603	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Arthritis	0,82 [0,28; 2,46]; 0,7270 Interaktionstest: 0,9645	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Nackenschmerzen	0,93 [0,49; 1,75]; 0,8187 Interaktionstest: 0,9729	
Meta-Analyse[1]	Schmerz in einer Extremität	0,94 [0,68; 1,32]; 0,7335 Interaktionstest: 0,8247	
Meta-Analyse[1]	Muskelspasmen	1,53 [0,82; 2,83]; 0,1765 Interaktionstest: 0,9841	
Meta-Analyse[1]	Gelenksteife	0,52 [0,22; 1,22]; 0,1281 Interaktionstest: 0,9899	
Meta-Analyse[1]	Muskuloskelettale Steifigkeit	0,59 [0,24; 1,46]; 0,2496 Interaktionstest: 0,7852	
Meta-Analyse[1]	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1,33 [0,72; 2,47]; 0,3584 Interaktionstest: 0,8795	
Meta-Analyse[1]	Arthralgie	0,81 [0,64; 1,02]; 0,0692 Interaktionstest: 0,3854	
Meta-Analyse[1]	Rückenschmerzen	0,96 [0,71; 1,30]; 0,7820 Interaktionstest: 0,4760	
Meta-Analyse[1]	Osteoarthrose	1,17 [0,38; 3,61]; 0,7849 Interaktionstest: 1,0000	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1,25 [0,45; 3,44]; 0,6714 Interaktionstest: 0,9999	
Meta-Analyse[1]	Kieferschmerzen	1,09 [0,43; 2,78]; 0,8609 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse[1]	Muskuläre Schwäche	0,48 [0,22; 1,03]; 0,0541 Interaktionstest: 0,9871	
Meta-Analyse[1]	Knochenschmerzen	0,74 [0,48; 1,15]; 0,1816 Interaktionstest: 0,7092	
Meta-Analyse[1]	Gelenkschwellung	1,10 [0,38; 3,19]; 0,8600 Interaktionstest: 0,9897	
Meta-Analyse[1]	Myalgie	1,42 [0,92; 2,19]; 0,1148 Interaktionstest: 0,6678	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,97 [0,49; 1,90]; 0,9199 Interaktionstest: 0,5624	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Rückenschmerzen	RR: 7,10 [0,89; 56,37]; 0,0636 Interaktionstest: NE	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,95 [0,70; 1,28]; 0,7399 Interaktionstest: 0,6340	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Kontusion	1,87 [0,76; 4,60]; 0,1657 Interaktionstest: 0,9873	
Meta-Analyse[1]	Sturz	0,98 [0,61; 1,57]; 0,9288 Interaktionstest: 0,1170	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,40 [0,55; 3,59]; 0,4774 Interaktionstest: 0,8343	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,41 [0,50; 3,93]; 0,5140 Interaktionstest: 0,8761	Kein Zusatznutzen

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4; Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2; Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4

1: Die Meta-Analyse wurde anhand der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durchgeführt.

2: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein); Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, ist das HR nicht berechenbar und stattdessen erfolgt die Darstellung auf Basis des RR

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Brustkrebs ist mit jährlich rund 66.800 Neuerkrankungen (Prognose für das Jahr 2022) die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Durch Erfolge in der adjuvanten Behandlung konnte die Überlebenszeit von Patientinnen mit Brustkrebs zwar verlängert und die Rate an Metastasierungen gesenkt werden. Damit verbunden fand allerdings über die Zeit eine negative Selektion von Patientencharakteristika statt, d. h., dass die Patientinnen, die unter den verbesserten Therapiebedingungen noch Metastasen ausbilden, überwiegend diejenigen sind, die bereits zur Erstdiagnose das ungünstigere Risikoprofil aufwiesen. Es besteht daher weiterhin ein sehr großer Bedarf für verbesserte Therapieoptionen des Brustkrebses in der metastasierten Situation.

Galt zuvor die endokrine Monotherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als alleiniger Standard in der Erstlinientherapie, so hat sich die endokrine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor nach der Einführung als neuer Erstlinientherapiestandard etabliert. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien wider.

Die Behandlungsziele in der metastasierten Situation liegen neben einer Verlängerung der Überlebenszeit in der langfristigen Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität und einer maximalen Symptomkontrolle. Palbociclib wurde entwickelt, um den großen medizinischen Bedarf in der Population der HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen dahingehend zu decken, in Kombination mit der endokrinen Therapie Resistenzen zu verzögern und langfristigere Remissionen unter Erhaltung der Lebensqualität zu erreichen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Letrozol werden die Ergebnisse der direkt vergleichenden RCT PALOMA-2 und PALOMA-4 herangezogen sowie deren Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst.

Mortalität

Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

Das Gesamtüberleben gilt, wenn es um die Demonstration eines klinischen Nutzens geht, als „Goldstandard“. Gleichzeitig handelt es sich allerdings um einen Endpunkt, der hohe methodische Ansprüche stellt, welche, abhängig von der untersuchten Indikation, sehr schwer zu erfüllen sein können: Überlebensanalysen benötigen in der Regel eine vergleichsweise große Stichprobengröße und (insbesondere in Indikationen mit moderater bis niedriger Mortalität) unter Umständen sehr lange Nachbeobachtungszeiten.

In der für diesen Endpunkt durchgeführten Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 kann bezüglich des OS ein numerischer Vorteil der Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol festgestellt werden, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Somit ist im Rahmen der Evidenz, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, ein Zusatznutzen für das Gesatmüberleben nicht belegt. Gleichwohl muss beachtet werden, dass

beim Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-2 von einer hohen Verzerrung ausgegangen werden kann und sich außerdem mit der Erhebung des OS als Studienendpunkt in RCT grundsätzlich Probleme methodischer Art ergeben können, v. a. aufgrund sehr langer Nachbeobachtungszeiten und Effekten durch weitere Therapielinien, die relevante Effekte der Studientherapie auf das OS entscheidend behindern bzw. verschleiern können.

In diesem Zusammenhang sollte daher neben Evidenz aus RCT zusätzliche Evidenz aus der Versorgungsrealität mit betrachtet werden, da diese den Versorgungsalltag besonders gut abbilden. In der retrospektiven Kohortenstudie P-REALITY X von Rugo et al. (2022) wurde das Gesamtüberleben von Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs auf Basis der Flatiron Health Longitudinal Database untersucht. Die vorliegende Evidenz zeigt über die verschiedenen Analyseformen konsistente Effekte mit einem Vorteil im Gesamtüberleben.

Die retrospektive Analyse von DeMichele et al. (2021), die elektronische Gesundheitsdaten der Flatiron Health Analytic Database heranzieht, um die Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Palbociclib + Letrozol gegenüber der Monotherapie mit Letrozol im Behandlungsalltag in der Erstlinientherapie zu untersuchen, zeigt, dass nach 2 Jahren Follow-up noch 78,3 % der Patientinnen unter Palbociclib + Letrozol am Leben waren, von den Patientinnen mit einer Letrozol-Monotherapie hingegen nur 68 %. Entsprechend zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Real-World-Setting (HR 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,66 [0,53; 0,82]; p = 0,0002); die Effektivität der Palbociclib-Kombinationstherapie wurde in einer nachfolgenden Veröffentlichung von Brufsky et al. (2022) bei Patientinnen mit pulmonalen und/ oder hepatischen Metastasen bestätigt. Eine retrospektive Analyse von in der Erstlinie mit einer Palbociclib-Kombinationstherapie behandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs im Vereinigten Königreich von El Badri et al. (2021) und Daten aus der Versorgungsrealität in Europa und Deutschland im Rahmen der Studie IRIS (Patientinnen, die aufgrund ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung mit Palbociclib und Aromatasehemmer oder Fulvestrant behandelt wurden) von Mycock et al. (2020; 2021) belegen die Effektivität der Behandlung mit Palbociclib im Versorgungsalltag.

Die Ergebnisse aus den genannten Registerstudien unterstreichen die Relevanz des Wirkstoffs Palbociclib in der Behandlungsrealität.

Um die Effektivität der gesamten Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren im Hinblick auf das PFS und OS aufzuzeigen, haben Piezzo et al. (2020) einen systematischen Review inklusive einer Meta-Analyse von insgesamt acht RCT durchgeführt. Für den Wirkstoff Palbociclib zeigt sich bei gepoolten Daten für OS der Studien PALOMA-1 und PALOMA-3 ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben, der knapp die statistische Signifikanz verfehlt. Die Meta-Analyse für Studien in Populationen mit Aromatasehemmer-resistenten Patientinnen zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor.

Aufgrund der von Piezzo et al. (2020) durchgeführten Meta-Analyse, in der sich bei gepoolten Daten für OS der Studien PALOMA-1 und PALOMA-3 ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben zeigt, der nur knapp die statistische Signifikanz verfehlt, sowie der in

verschiedenen retrospektiven Analysen von Real-World-Daten gezeigten positiven Effekte der Behandlung mit Palbociclib, ist davon aus zu gehen, dass die Kombinationstherapie von Palbociclib + Letrozol sowohl im klinischen Setting als auch im Behandlungsalltag einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erzielt.

Im Rahmen der Evidenz, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, ist ein **Zusatznutzen** für das Gesatmüberleben **nicht belegt**.

Morbidität

Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS):

Das PFS ist als Parameter des Tumoransprechens nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine große therapie- und patientenrelevante Bedeutung: Es bildet die Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus auch Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen bedeutende Konsequenzen auf Therapie-entscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patientin unmittelbar und werden daher auch für das vorliegende Dossier im Rahmen des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie dargestellt. Der Nachweis eines Progresses hat zudem Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und ihre Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein.

In der für diesen Endpunkt durchgeführten Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 kann bezüglich PFS ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol festgestellt werden. Die mediane Zeit bis zu einem Progress verlängert sich durch die Behandlung von Palbociclib + Letrozol um fast ein Jahr. Das Risiko für einen Progress reduziert sich um fast 40 %.

Das Verzögern der Krankheitsprogression bedeutet auch eine weiterhin fortbestehende Teilnahme am alltäglichen Leben – beispielsweise durch Verringerung von Krankenhausaufenthalten – und führt nicht nur zu einer verringerten psychischen Belastung der Patientin selbst, sondern insgesamt auch zu einer Entlastung des gesamten Umfelds der Patientin.

Die positiven Ergebnisse von Palbociclib hinsichtlich der Verlängerung des PFS spiegeln sich auch in der Versorgungsrealität wider: In der auf einer Auswertung retrospektiver Patientenakten beruhenden Studie IRIS von Mycock et al. (2020, 2021) waren in der Kohorte der Aromatasehemmer-Kombinationstherapie nach 12 Monaten 88,1 % der Patientinnen progressionsfrei. In Deutschland betrug die progressionsfreie Rate 88,7 % nach 12 Monaten und 84,9 % nach 24 Monaten. Eine signifikante Verlängerung des PFS wurde auch in einer Analyse von DeMichele et al. (2021) anhand der Flatiron Health Analytic Database beobachtet: Nach statistischer Adjustierung (Stabilized inverse probability treatment weighting, sIPTW)

war das Real World Progression-Free Survival (rwPFS) 20,0 Monate bei den mit Palbociclib plus Letrozol behandelten Patientinnen im Vergleich zu 11,9 Monaten bei den Patientinnen, die Letrozol allein erhielten. Auch in der retrospektiven Kohortenstudie P-REALITY X von Rugo et al. (2022) wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter der Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur Monotherapie mit einem Aromatasehemmer beobachtet; das mediane rwPFS betrug nach statistischer Adjustierung 19,3 Monate unter der Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zu 13,9 Monaten unter einer Monotherapie mit einem Aromatasehemmer.

Der postulierte Zusammenhang eines verlängerten PFS mit der Lebensqualität wird durch die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 bzw. in der Meta-Analyse beider Studien bekräftigt: bei Auswertung der Lebensqualitätsskalen der eingesetzten patientenberichteten Fragebögen kann die Lebensqualität der Patientinnen trotz zusätzlicher Gabe von Palbociclib im Vergleich zum Letrozol-Arm und des damit verbundenen erhöhten Risikos für das Auftreten von Nebenwirkungen erhalten bleiben. Der demonstrierte Vorteil für Palbociclib + Letrozol gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu betrachten. Das Verzögern der Krankheitsprogression ermöglicht der Patientin eine verbesserte Teilnahme am normalen Alltag – beispielsweise durch Verringerung von Krankenhausaufenthalten – und führt nicht nur zu einer verringerten psychischen Belastung der Patientin selbst, sondern insgesamt auch zu einer Entlastung des gesamten Umfelds der Patientin. Dies entspricht einem **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:

In der für diesen Endpunkt durchgeführten Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 kann bezüglich der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol festgestellt werden. Eine Reduktion des Risikos, eine Folgetherapie beginnen zu müssen, stellt für die Patientinnen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist dadurch in hohem Maße patientenrelevant.

Chemotherapeutika, die bei der im vorliegenden Dossier beschriebenen Patientenpopulation zum Einsatz kommen können, verursachen aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität starke Nebenwirkungen, welche im Vergleich zur endokrinen Therapie einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen haben.

Negativ hervorzuheben sind in diesem Kontext bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem hämatologische Toxizitäten, Haarverlust, Stomatitis, Kardio- sowie Neurotoxizität. Weiterhin sind typische chemotherapieassoziierte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö bzw. Schmerzen negativ hervorzuheben, welche weitere Therapiemaßnahmen erfordern und die Patientin

zusätzlich belasten. Auch die Tatsache, dass viele Chemotherapeutika mittels einer Infusion verabreicht werden, was für die Patientin deutlich zeitaufweniger und umständlicher ist als die orale Einnahme einer Tablette, zählt zu den negativen Aspekten einer Chemotherapie. Die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie ist die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet. In der Praxis werden daher gegenwärtig verschiedene Strategien unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieformen erprobt, mit dem Ziel, endokrine Resistenzen zu überwinden und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zu verlängern.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie besteht – basierend auf den Daten der Meta-Analyse – ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol: Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie beträgt im Behandlungsarm mit Palbociclib + Letrozol 36,7 Monate, im Vergleichsarm beträgt sie 25,8 Monate. Das Risiko für eine nachfolgende Chemotherapie reduziert sich durch die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol somit um 27 %. Dies stellt für die Patientinnen demnach eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist dadurch in hohem Maße patientenrelevant. Auch der G-BA stellt klar, dass der Beginn einer Folgetherapie von großer körperlicher und psychosozialer Relevanz ist und stuft diesen Endpunkt aus diesem Grunde als patientenrelevant ein.

Vor diesem Hintergrund sind die Resultate zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gemäß AM-NutzenV als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu betrachten. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Endpunkt Symptomatik anhand PRO:

Die patientenberichtete Symptomatik wurde in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 anhand des generischen Patientenfragebogens EQ-5D erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Auswertung der visuellen Analogskala des EQ-5D VAS vorgenommen. Es zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bezüglich der Ergebnisse der EQ-5D VAS ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO

Die möglichst lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 mittels des FACT-B-Fragebogens erhoben. Betrachtet wurden die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung anhand des FACT-B oder seiner Subskalen sowie verschiedene Teilskalen. Es zeigen sich in fast allen betrachteten Operationalisierungen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahmen ist hier das Soziale/ familiäre Wohlbefinden, hier ist ein Vorteil von Palbociclib + Letrozol zu beobachten. Bezüglich des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO ist ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

Es ist in diesem Kontext zu betonen, dass die oben aufgeführten Resultate zur Lebensqualität zwar mit Ausnahme der Domäne Soziales/ familiäres Wohlbefinden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte) keinen Vorteil für die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol zeigen, jedoch auch nicht mit einem Nachteil gegenüber der Letrozol-Monotherapie verbunden sind. Dies bedeutet, dass die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol im Vergleich zum Letrozol-Arm und das damit verbundene erhöhte Risiko für das Auftreten von UE (vgl. auch die Diskussion zu den Sicherheitsendpunkten) **keinen negativen** Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen zur Folge hat, wie auch bereits in verschiedenen Studien aus der Versorgungsrealität gezeigt werden konnte.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten der UE aller Grade, Schwerwiegende UE (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), UE, die zum Abbruch der Kombinationstherapie führen und UE, die zum Tod führen:

Bei Betrachtung der Gesamtraten der UE zeigt sich für UE aller Grade sowohl in der Studie PALOMA-2 als auch in der Studie PALOMA-4 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Letrozol. Auch bei den Schweren UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 ist der Unterschied statistisch signifikant zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Letrozol. Diese signifikanten Unterschiede beruhen im Wesentlichen auf für die Patientinnen nicht spürbaren Laborparametern. Diese werden nachfolgend im Rahmen der häufigen UE diskutiert.

Es werden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der SUE, UE, die zum Abbruch der Kombinationstherapie bzw. UE, die zum Tod führen zwischen den Behandlungsarmen in der Meta-Analyse beobachtet.

Gesamtraten der UE von besonderem Interesse (AESI):

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol sind – basierend auf den Daten der Meta-Analyse – bei den AESI Febrile Neutropenie zu beobachten, wie sie bei chemotherapieassoziierten Neutropenien sehr häufig sind. Klinische Manifestationen einer febrilen Neutropenie wie z. B. neutropenische Sepsen oder neutropenische Infektionen treten bei **keiner** Patientin auf. Zu einem Therapieabbruch führen die febrilen Neutropenien bei **keiner** Patientin.

Keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich bei den gemäß Studienbericht präspezifizierten AESI Erkrankung der Linse, Interstitielle Lungenkrankheit sowie Torsade de pointes/ QT-Verlängerung.

Endpunkt Häufige UE, Häufige Schwere UE und SUE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) nach MedDRA und PT:

In der SOC Geßäßerkrankungen besteht ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Palbociclib + Letrozol. Dies zeigt sich insbesondere bei dem PT Hitzewallung, wo sich ein

statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol beobachtet wird.

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ist ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Therapie von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Letrozol zu beobachten, sowohl bei den UE aller Grade als auch bei den Schweren UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 Dieser zeigt sich insbesondere bei den PT Neutropenie, febrile Neutropenie und Leukopenie, aber auch bei den PT Anämie und Thrombozytopenie. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den SUE.

Häufige UE, die vermehrt unter Palbociclib + Letrozol aufteten, betreffen vor allem die für die Patientin überwiegend nicht direkt spür- oder wahrnehmbaren Laborparameter. Die Ereignisse wie z. B Thrombozytopenie, Leukopenie und Anämie sind im Allgemeinen durch Dosisanpassungen gut kontrollierbar und spiegeln sich in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 nicht in einer klinischen Manifestation im Sinne neutropenischer Infektionen und Sepsen wider. In Einzelfällen werden in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 febrile Neutropenien beobachtet, wie sie bei besonders chemotherapieassoziierten Neutropenien sehr häufig sind. Zu einem Therapieabbruch führen die febrilen Neutropenien in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 bei keiner Patientin.

Ursache für die beobachteten Ergebnisse bei den Blutwerten ist eine bekannte, durch den Wirkmechanismus von Palbociclib verursachte Myelosuppression. Es konnte gezeigt werden, dass die durch Palbociclib verursachte Myelosuppression reversibel ist und sich damit mechanistisch eindeutig vom durch Chemotherapien verursachten apoptotischen Zelltod unterscheidet. Unter chemotherapeutischer Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs wird – abhängig von der eingesetzten Substanz – die Häufigkeit febriler Neutropenien zwischen ca. 23 % und 98 % angegeben. Dabei haben insbesondere Patientinnen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ein erhöhtes Risiko unter chemotherapeutischer Behandlung eine febrile Neutropenie zu entwickeln.

In der Regel sind die meisten das Blutsystem betreffenden UE, die bei der Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren typischerweise gehäuft auftreten, mit Dosisanpassungen oder supportiven Therapien adäquat zu behandeln. Insgesamt zeigen sich unter der Therapie mit Palbociclib + Letrozol in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 nur wenige Ereignisse, die für die Patientinnen direkt wahrnehmbar sind. Während der Behandlung mit Palbociclib sind regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds angezeigt, um mögliche hämatologische Toxizitäten durch die Behandlung mit Palbociclib frühzeitig zu erkennen und eine ensprechende Dosisanpassung vorzunehmen.

Daten aus der Versorgungsrealität belegen, dass die häufig unter Palbociclib-Therapie auftretenden Neutropenien keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben, wie in der Beobachtungsstudie MADELINE von Richardson et al. (2020) gezeigt werden konnte. So war eine Neutropenie mit keiner Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert, Symptome wie Schmerzen und Fatigue traten bei Patientinnen mit einer Neutropenie nicht vermehrt auf. Eine

retrospektive Multicenterstudienalyse von El Badri et al. (2021), die die Wirksamkeit einer Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei älteren Patienten (> 75 Jahre) mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs untersuchte, zeigte, dass im Versorgungsalltag ähnliche Nebenwirkungen auftreten wie in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4, diese jedoch durch eine Dosisreduktion gut zu managen sind, ohne dass die Effektivität der Therapie dadurch negativ beeinflusst wird.

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Therapie von Palbociclib + Letrozol festzustellen. Bei differenzierter Betrachtung der dazugehörigen PT wird ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol aufgrund von oralem Herpes und Rhinits ersichtlich. Es treten vor allem Ereignisse vom Grad 1 und 2 auf. Bei den SUE sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Grundsätzlich ist oraler Herpes mit virostatischen Salben gut behandelbar, ebenso wie eine Rhinitis, die mit abschwellenden Nasensprays oder beispielsweise Meersalznasensprays gut in den Griff zu bekommen ist.

In der SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen zeigt sich nur beim PT Hyperglykämie in der Studie PALOMA-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung von Palbociclib + Letrozol, es gibt basierend auf den Daten der Meta-Analyse keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, weder auf SOC noch auf PT-Ebene.

Die Ergebnisse in der SOC Untersuchungen zeigen ein analoges Bild zur SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, auch hier handelt es sich vornehmlich um hämatologische UE, die für die Patientinnen in der Regel nicht spür- oder wahrnehmbar und darüber hinaus durch transiente Dosisanpassungen überwiegend gut handhabbar und reversibel sind.

In der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ist ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol zu beobachten. Da auch vermehrt Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 auftraten, sind diese fazitrelevant. Es gibt keine signifikanten Unterschiede bei den SUE zwischen den Behandlungsarmen. Bei differenzierter Betrachtung der dazugehörigen PT wird ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol aufgrund von Schleimhautentzündungen und Fieber ersichtlich. Es gibt keine signifikanten Unterschiede bei den SUE zwischen den Behandlungsarmen. Schleimhautentzündungen (Mukositis) gehören zu den häufigen Nebenwirkungen systemischer Therapien und können den gesamten Verdauungstrakt betreffen. Es traten jedoch im Palbociclib + Letrozol-Arm – mit Ausnahme der bereits erwähnten Stomatitis – durch Schleimhautentzündungen hervorgerufene typische Symptome, beispielsweise Diarrhö, nicht signifikant häufiger auf als im Letrozol-Arm. Fieber ist ebenfalls eine häufige Begleiterkrankung systemischer Therapien, v. a. auch von Chemotherapien, bei denen häufig eine chemotherapieassoziierte Neutropenie auftritt. Tritt unter einer Behandlung mit Palbociclib Fieber auf, ist der sofortige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika indiziert, um der Weiterentwicklung zu einer potenziell lebensbedrohlichen Infektion vorzubeugen bzw. sofort

und effektiv zu behandeln. Patientinnen, die mit Palbociclib behandelt werden, sollten vom behandelnden Arzt angehalten werden, Fieberepisoden unverzüglich zu melden.

In der SOC Augenerkrankungen ist ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungusten der Therapie von Palbociclib + Letrozol zu beobachten. Da die Ereignisse in die Zielgrößenkategorie nicht-schwere Nebenwirkungen fallen, ist dies jedoch nicht fazitrelevant. Der PT verstärkte Tränensekretion zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Therapie von Palbociclib + Letrozol. Die Ereignisse sind ganz überwiegend vom CTCAE-Grad 1. In der Gesamtschau lässt sich innerhalb der SOC Augenerkrankungen für verstärkte Tränensekretion ein geringerer Nutzen von Palbocilib + Letrozol ableiten.

In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich nur beim PT Schmerzen im Oropharynx ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung von Palbociclib + Letrozol, es gibt basierend auf den Daten der Meta-Analyse keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, weder auf SOC- noch auf PT-Ebene.

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ist ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung von Palbociclib + Letrozol zu beobachten. Bei differenzierter Betrachtung der dazugehörigen PT wird ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol aufgrund von Alopezie ersichtlich. Es treten überwiegend Ereignisse vom Grad 1 auf, dies entspricht einer nur bei näherer Betrachtung sichtbaren Ausdünnung des Haares. Schwerwiegendere Fälle, wie sie hingegen unter Chemotherapie oftmals auftreten bleiben aus. So kommt es zum Beispiel unter der Therapie mit einigen Taxanen bei mehr als 80 % der Patienten zu einem ausgeprägten Haarverlust, der mehr als 50 % des Haarvolumens betrifft.

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ist ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Therapie von Palbociclib + Letrozol zu beobachten. Bei differenzierter Betrachtung der dazugehörigen PT zeigt sich beim PT Stomatitis ein bewertungsrelevanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol, ebenso beim PT Mundulzeration. Stomatitis ist eine häufige Begleiterscheinung von systemischen Therapien. Eine Entzündung der Mundschleimhaut tritt nicht nur bei einer Chemotherapie auf, sondern wird auch bei zielgerichteten Therapien wie Everolimus häufig beobachtet. So war Stomatitis in der Everolimus Zulassungsstudie BOLERO-2, in der postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs behandelt wurden, das am häufigsten auftretende UE. Auch schwere Stomatitiden vom Grad 3 oder 4 traten unter Everolimus gegenüber dem Vergleichsarm gehäuft auf (8 % vs. 1 %). Dem Auftreten von Stomatitiden und Mundulzerationen kann durch gute Mundpflegemaßnahmen und entsprechende Kontrolle durch den Zahnarzt vorgebeugt werden, außerdem sind sie gut therapierbar.

Es zeigen sich jedoch auch bei einer Vielzahl der betrachteten SOC und den dazugehörigen dargestellten PT keine relevanten Behandlungseffekte: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen des

Immunsystems, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Herzerkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen, Psychiatrische Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.

Zusammenfassende Bewertung der Resultate in der Kategorie UE:

In der Summe ergibt sich für die unter der Kategorie Unerwünschte Ereignisse zusammengefassten Endpunkte ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Kombination aus Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol. Dieser ist nach Berücksichtigung der vorstehenden Argumente jedoch insgesamt als von geringem Ausmaß einzustufen. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil als sehr gut handhabbar und überdies auch ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol. Dieses Gesamtbild wird auch durch die verfügbaren, gepoolten Langzeitdaten nach insgesamt fünf Jahren Nachbeobachtung der drei randomisierten Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3 bestätigt: Palbociclib zeichnet sich durch ein bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil aus, kumulative oder verzögerte Toxizitäten traten nicht auf.

Zusatznutzen in der Gesamtschau:

Aus den Ergebnissen der für den Endpunkt OS durchgeführten Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 kann ein numerischer Vorteil der Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol festgestellt werden. Aufgrund der bereits in der Meta-Analyse von Piezzo et al. (2020) und in verschiedenen Analysen aus der Versorgungsrealität gezeigten positiven Effekte der Behandlung mit Palbociclib, ist davon auszugehen, dass die Kombinationstherapie von Palbociclib + Letrozol sowohl im klinischen Setting als auch im Behandlungsalltag einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erzielt, auch wenn im Rahmen der Evidenz, die den Anforderungen der Nutzenbewertung für die Ableitung eines Zusatznutzens entspricht, ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben nicht belegt ist.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zeigt sich im patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt PFS ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil der Kombination Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol. Eine Verlängerung des PFS ermöglicht ein Hinauszögern des Krankheitsfortschritts und der Umstellung auf neue Maßnahmen bzw. Therapien, die mit neuen und teilweise stärkeren Nebenwirkungen verbunden sind. Unter Therapie mit Palbociclib + Letrozol kann neben der deutlichen Verlängerung des PFS gegenüber der zVT Letrozol auch eine signifikante Verbesserung im Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie beobachtet werden. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie stellt für die Patientinnen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Dem Zusatznutzen der Therapie mit Palbociclib hinsichtlich der Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib bei den UE gegenüber; diese betreffen zum großen Teil jedoch nicht unmittelbar wahrnehmbare Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Veränderungen von Laborparametern werden in der Regel für den Patienten erst dann relevant, wenn sie durch den Arzt als behandlungsbedürftig eingestuft werden. Die häufig auftretenden UE Neutropenie und Leukopenie sind im Allgemeinen durch Dosisanpassungen gut kontrollierbar und spiegeln sich in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 nicht in einer klinischen Manifestation im Sinne neutropenischer Infektionen und Sepsen wider. Ursache für die Veränderung von Laborparametern ist eine bekannte, durch den Wirkmechanismus von Palbociclib verursachte Myelosuppression, die jedoch nicht – wie z. B. bei zytotoxischen Chemotherapien – auf einem apoptotischen Effekt, sondern auf einem Zellzyklusarrest beruht, und daher durch zeitlich überschaubare Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung vollständig reversibel ist. Daten aus dem Versorgungsalltag zeigen, dass sich die unter einer Therapie mit Palbociclib häufig auftretenden hämatologischen Veränderungen nicht negativ auf die Lebensqualität auswirken und gut behandelbar sind durch Dosisanpassungen, ohne dass die Wirksamkeit der Therapie mit Palbociclib beeinträchtigt wird.

Patientenrelevante Symptome wie Stomatitis, Alopezie, verstärkte Tränensekretion, Schleimhautentzündungen, Fieber, oraler Herpes und Rhinitis, also im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, sind unter der Therapie mit Palbociclib im Allgemeinen von milder Ausprägung und lassen sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren.

Die hier aufgeführten statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Palbociclib + Letrozol hinsichtlich einiger UE spiegeln sich außerdem nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider. In den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 bleibt die Lebensqualität unverändert – die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol hat keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen, auch gibt es keine vermehrten Therapieabbrüche aufgrund von UE im Palbociclib + Letrozol-Arm.

Zusammengefasst zeigt sich für Palbociclib + Letrozol eine signifikante und klinisch relevante erhebliche Verlängerung des PFS und der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie sowie ein Erhalt der Lebensqualität gegenüber der zVT Letrozol. Bereits die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie der nachweisliche Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität begründen allein die Ableitung eines Zusatznutzens von Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol. Dies gilt auch unter Berücksichtigung des geringeren Nutzens in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse, welcher jedoch auf Resultaten zu Endpunkten basiert, die im Allgemeinen sehr gut handhabbar und ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib + Letrozol sind. Durch zusätzliche Betrachtung der signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des PFS ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol.

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).

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von IBRANCE® (Palbociclib, PD-0332991) als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einem Aromatasehemmer als endokrin-basierte Therapie, im Vergleich zur zVT Letrozol zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (AWG A).

Befristet wurde der Beschluss für die Population A1 – Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (**Patientenpopulation**). Auflage der Befristung ist die Vorlage der finalen Ergebnisse der Studie PALOMA-2, welche nun mit dem Datenschnitt vom 15. November 2021 vorliegen. Weitere Evidenz für die Nutzenbewertung von Palbociclib erfolgt durch die Darstellung der Studie PALOMA-4 mit Datenschnitt vom 31. August 2020 und der meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien.

Patientenpopulation

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

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer (AWG A)
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (AWG B) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)

zugelassen (1).

Im vorliegenden Dossier zur Wiedereinreichung des AWG A wird gemäß Befristungsauflage die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Erstlinientherapie (Patientenpopulation A1) betrachtet, die mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer behandelt werden.

Intervention

Die zu bewertende Intervention besteht aus einer Gabe von 125 mg Palbociclib per os (p. o.) täglich für eine Dauer von 21 Tagen mit anschließender 7-tägiger Einnahmepause (3/1-Schema), kombiniert mit der kontinuierlichen Gabe von 2,5 mg Letrozol p. o. täglich.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist die alleinige Gabe von 2,5 mg Letrozol p. o. täglich.

Endpunkte

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

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
  - Symptomatik anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (UE)

- Gesamtrate schwerwiegender Unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE
- Gesamtrate nichtschwerer UE (CTCAE-Grad < 3)
- Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Gesamtrate UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Gesamtrate SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Folgende PT werden dabei als erkrankungsbezogen definiert:
  - Breast cancer,
  - Breast cancer metastatic,
  - Breast neoplasm.
- Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm
- Häufige SUE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm
- UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT
- Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- UE von besonderem Interesse (AESI) gemäß Präspezifizierung im Studienbericht:

  (Aufteilung jeweils in UE, SUE, nichtschwere UE, schwere UE)
  - Febrile Neutropenie
  - Neutropenische Sepsis
  - Neutropenische Infektion
  - Erkrankungen der Linse (Standardised MedDRA Querie, SMQ)
  - Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ)
  - Torsade de pointes/ QT-Verlängerung (SMQ)

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation und Einteilung in Patientenpopulationen (2)
2	**Intervention**	Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/ Letrozol) gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/ Letrozol)	Gegenstand der Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
3	**Vergleichs-therapie**	Therapie mit • Letrozol	Keine Therapie mit • Letrozol	Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (2)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: · Mortalität, · Morbidität, · Lebensqualität, · Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der · Mortalität, · Morbidität, · Lebensqualität, · Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO des G-BA (3) Nebenwirkungen zur Schadens-abwägung
5	**Studientyp**	Randomisiert kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Empfohlene Mindest-studiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisiert.
b: Klinische Prüfungen, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; VerfO: Verfahrensordnung

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für die Gabe von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer umfasst postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (Patientenpopulation A1).

Intervention

Palbociclib ist zur zyklischen Anwendung (21 Tage lang jeweils einmal täglich 125 mg oral, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) in Kombination mit einem Aromatasehemmer vorgesehen. Die Intervention in den zu identifizierenden Studien soll mit diesen Spezifizierungen konform sein.

Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für das vorliegende Dossier die Monotherapie mit Letrozol als zVT heran. Eine ausführliche Begründung für diese Wahl findet sich in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dossiers.

Endpunkte

Um für die Berücksichtigung bei der vorliegenden Nutzenbewertung infrage zu kommen, müssen die zu identifizierenden Studien in Übereinstimmung mit § 2 Absatz 3 AM-NutzenV (4) verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichten:

- Mortalität,
- Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert),
- Lebensqualität,
- Nebenwirkungen.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet (4, 5). Soweit verfügbar werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung deshalb ausschließlich RCT zur Ermittlung des Zusatznutzens von Palbociclib herangezogen.

Studiendauer

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

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

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

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

Die Literaturrecherche wurde gemäß den Vorgaben in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, wobei für jede der Datenbanken eine eigene individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Die einzelnen Suchen wurden jeweils auf der Plattform OVID SP (http://ovidsp.ovid.com/) umgesetzt. Um durch die Recherche nach dem zu bewertenden Arzneimittels Palbociclib keine relevanten Studien durch eine zu starke Einschränkung zu verlieren, wurden die verwendeten Suchbegriffe so formuliert, dass keine Eingrenzung auf Brustkrebs im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium vorgenommen wurde. Es erfolgte lediglich eine Einschränkung auf die Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Palbociclib. Weitere Einschränkungen (z. B. bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung oder der Sprache) wurden anhand der Suchstrategie nicht vorgenommen. Eine Einschränkung der Selektion auf die höchste verfügbare Evidenz erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE unter Verwendung des etablierten RCT-Filters nach Wong et al. 2006 (6). In der Cochrane-Datenbank erfolgte die gezielte Suche nach RCT durch Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib in Kombination mit Letrozol für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens berücksichtigt wurden, erfolgte eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu (EU Clinical Trials Register, EU-CTR) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [World Health Organization, WHO]). Zusätzlich wurde in dem Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informations-system (AMIce, http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers [pU], bibliografische Literaturrecherche oder

Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung weiterer relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V erfolgte zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA (Zeitpunkt der Suche: 04. April 2022). Die European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT)-Nummer, die (US) National Clinical Trial (NCT)-Nummer oder die interne Nummer des Prüfplans wurden als Suchbegriffe verwendet. Es erfolgte nur eine Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib, die bereits anderweitig identifiziert wurden (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche). Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die mittels der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Recherchen erhaltenen Treffer wurden zunächst anhand von Titel/ Abstract bzw. Registereintrag von zwei Personen unabhängig voneinander auf Grundlage der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext auf die gleiche Weise anhand der prädefinierten Kriterien erneut bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden reviewenden Personen wurden diskutiert und im Konsens bzw. unter Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber der zVT Letrozol werden die zwei direkt vergleichenden RCT PALOMA-2 und PALOMA-4 vollumfänglich dargestellt, sowie die Ergebnisse beider Studien meta-analytisch zusammengefasst. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

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

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

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

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

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- sonstige Aspekte.

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

Gemäß der Befristungsauflage werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts der Studie PALOMA-2 (15. November 2021) in vollem Umfang dargestellt. Eine Darstellung der Ergebnisse Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, sowie der Unerwünschten Ereignisse erfolgt ebenfalls mithilfe des finalen Datenschnittes vom 15. November 2021. Für die Endpunkte PFS, Symptomatik anhand der EQ-5D VAS und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B wird der Datenschnitt vom 31. Mai 2017 verwendet. Zum Zeitpunkt der Wiedereinreichung ist kein weiterer Datenschnitt vorgesehen. Für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität befanden sich 70,5 % der Patientinnen im Palbociclib + Letrozol-Behandlungsarm und 86 % der Patientinnen im Letrozol-Behandlungsarm bereits im Follow-Up. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Symptomatik und Lebensqualität maßgeblich unter Therapie und weniger im Verlauf des Follow-Up verändert und somit keine bewertungsrelevanten neuen Erkenntnisse vorliegen.

Die Studie PALOMA-1 ist nicht Teil der Befristungsauflage; alle Informationen zur Studie PALOMA-1 finden sich im Nutzendossier zur initialen Bewertung von Palbociclib (7) sowie in Anhang 4-G. Für die Daten aus der der noch laufenden Studie PALOMA-4 (eine ausschließlich in Asien durchgeführte Studie mit einem Design analog zur PALOMA-2) wird der Datenschnitt vom 31. August 2020 herangezogen.

Die Patientinnen in der Studie PALOMA-2 und PALOMA-4 werden anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

- Alter (Mittelwert [MW], Standardabweichung [Standard Deviation, SD]),
- Geografische Region (PALOMA-2: Asien/ Pazifik, Europa, Nordamerika; PALOMA-4: China, Andere (Hong Kong, Taiwan, Singapur, Thailand]),
- Ethnie (PALOMA-2: Weiß, Schwarz, Asiatisch, Andere; PALOMA-4: Asiatisch),
- Gewicht (Mittelwert, SD),
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0, 1, 2),
- Zeit seit der histopathologischen Diagnose von Brustkrebs (Jahren),
- Viszerale Metastasen (ja, nein),
- Anzahl der Metastasierungsorte (1,2, ≥ 3),

- Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (> 12 Monate, ≤ 12 Monate, de novo metastasiert)
- Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie, keine vorangegangene hormonelle Therapie),
- Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation,
- Ausschließlich Knochenmetastasen zu Studienbeginn (ja, nein),
- Messbare Krankheit (ja, nein),
- Ummittelbar vorangegangene Behandlung (Aromatasehemmer, Anti-Östrogene).

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens werden die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Die Diskussion und Begründung zur Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte im AWG erfolgt im Anschluss.

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
  - Symptomatik anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B
  - FACT-B-Gesamtscore
  - Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)-Gesamtscore
  - Breast Cancer Subscale (BCS)
  - Trial Outcome Index (TOI) inkl. Subscores
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse
  - Gesamtrate schwerwiegender Unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE

- Gesamtrate nichtschwerer UE (CTCAE-Grad ≤ 2)
- Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)[5]
- Gesamtrate UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Gesamtrate SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Folgende PT werden dabei als erkrankungsbezogen definiert:
  - Breast cancer,
  - Breast cancer metastatic,
  - Breast neoplasm
- Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm
- Häufige SUE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm
- UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT
- Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- UE von besonderem Interesse (AESI) gemäß Präspezifizierung im Studienbericht:

  (Aufteilung jeweils in UE, SUE, nichtschwere UE, schwere UE)
  - Febrile Neutropenie
  - Neutropenische Sepsis
  - Neutropenische Infektion
  - Erkrankungen der Linse (SMQ)
  - Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ)
  - Torsade de pointes/ QT-Verlängerung (SMQ)

Die Ergebnisse werden getrennt nach Behandlungsarm präsentiert. Für alle Endpunkte wird stets die Zahl der in die Analyse eingegangenen Patientinnen dargestellt und anhand von absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen zusammengefasst.

Die Dauer der Therapie war patientenindividuell verschieden. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, werden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen unter Berechnung des HR

[5] Im Erstdossier wurden UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 betrachtet. Da die Einteilung in UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 gängiger ist wird diese im vorliegenden Dossier betrachtet.

durchgeführt. Betrachtet werden im Rahmen der Ereigniszeitanalysen die folgenden Endpunkte:

- OS: Zeit bis Tod oder Zensierung,
- PFS: Zeit bis Krankheitsprogression, Tod oder Zensierung,
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Tod oder Zensierung,
- Symptomatik: Zeit bis zu einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um die minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference, MID) von 10, 15 oder Zensierung,
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zu einer Verschlechterung des FACT-B um die jeweilige MID und ≥ 15 % oder Zensierung,
- UE: Zeit bis zu einem UE oder Zensierung.

Für die primären Analysen werden gemäß Präspezifizierung im statistischen Analysenplan (SAP) (8, 9) stratifizierte Modelle verwendet, Subgruppenanalysen basieren auf unstratifizierten Modellen. Für Subgruppenanalysen werden ebenfalls – soweit berechenbar – Ereigniszeitanalysen verwendet.

Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, ist das HR nicht berechenbar und stattdessen erfolgt die Interpreation auf Basis des relativen Risikos (Risk Ratio, RR).

Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen wird für die patientenberichteten Endpunkte die Veränderung von Baseline zu Behandlungsende anhand einer Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse dargestellt. Für Subgruppenanalysen werden ebenfalls MMRM-Analysen dargestellt.

Die Darstellung und Diskussion aller Endpunkte sowie die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Datenschnitts pro Studie sowie der dazu gehörigen Meta-Analyse.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Gesamtüberleben (OS)

Das OS, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache, gilt, wenn es um die Demonstration eines klinischen Nutzens geht, als „Goldstandard“ (10, 11). Das

dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht durch die Interpretation eines Endpunkterhebers subjektiv beeinflussbar. Das OS zählt somit zu den harten Endpunkten und kann aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant angesehen werden. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt in der Regel ein herausragendes Therapieziel dar (5).

Mit der Erhebung des OS als Studienendpunkt können sich allerdings Probleme methodischer Art ergeben: Überlebenszeitanalysen benötigen in der Regel eine – vergleichsweise – große Stichprobengröße und unter Umständen sehr lange Nachbeobachtungszeiten (11-13). Die EMA stellt in ihrer Leitlinie zu Untersuchungen von Tumortherapien fest, dass es Situationen geben kann, in denen weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das OS die Feststellung von relevanten Effekten auf das OS entscheidend behindern können (14).

Nichtsdestotrotz empfehlen sowohl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA als auch die Zulassungsbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) (US Food and Drug Administration, FDA) die Erhebung des OS als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (15-17).

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

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS, definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, ist in der heutigen Zeit in Zulassungsstudien onkologischer Wirkstoffe für den Einsatz im fortgeschrittenen Setting in zunehmendem Maße ein gebräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt (18). Studien im AWG des fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bilden hier keine Ausnahme (19).

Die Erfassung des Progresses erfolgt üblicherweise mittels bildgebender (radiologischer) Verfahren; die Beurteilung anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (v1.1)-Kriterien (18) ist also nicht immer durch den Patienten selbst spür- oder erfahrbar. Dieser Umstand macht das PFS zu einem Beispiel dafür, warum der Aspekt der Patientenrelevanz nicht allein an der direkten Wahrnehm- oder Erfahrbarkeit eines Endpunkts für die betroffenen Patienten festgemacht werden darf:

Als Parameter des Tumoransprechens (der Tumor wächst nicht mehr oder bildet sich zurück) ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine große therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS gibt Aufschluss darüber, ob und wie lange der verabreichte Wirkstoff oder das therapeutische Regime wirksam gegen die Krebserkrankung ist. Auf Basis der radiologischen Bildauswertungen wird das Therapieansprechen hinsichtlich eines Rückganges (Remission), Stabilisierung (stable disease) oder Fortschreitens (Progress) der Erkrankung hin bewertet. Die Befundergebnisse haben direkten Einfluss auf folgende Therapieentscheidungen und betreffen die Patienten unmittelbar (20).

Insbesondere bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die in vielen Fällen über lange Zeit relativ symptomfrei bei guter Lebensqualität verläuft und bei der die Überlebenszeit der Betroffenen auch nach einem Rezidiv im Vergleich mit anderen Tumorentitäten noch sehr lang sein kann, lässt sich die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunkts, gerade aufgrund der Erhebung mittels bildgebender Verfahren, gut erkennen. Die standardisierte und etablierte bildgebende Diagnostik und Auswertung der Befunde nach RECIST-Kriterien ermöglicht die frühzeitige Detektion von Rezidiven im fortgeschrittenen/ metastasierten Stadium, häufig bevor diese klinisch apparent bzw. symptomatisch werden. Die bildgebende Diagnostik stellt damit, bei fehlenden klinischen Surrogatparametern, die sensitivste Methodik zur Evaluation des Therapieansprechens und Detektion eines frühen Progresses in diesem Patientenkollektiv dar.

Ein unbehandelter Progress führt kurz- bis mittelfristig zu einer Zunahme tumorassoziierter Symptomatik mit einhergehender Reduktion der Lebensqualität und Alltagstauglichkeit. So kann beispielsweise ein pulmonaler Progress durch Lungenmetastasen zu Atemnot (Dyspnoe), durch Lebermetastasen zu Oberbauchbeschwerden oder Leberfunktionsstörungen mit entsprechenden laborchemischen Konsequenzen, zum Beispiel der fehlenden Synthese wichtiger Gerinnungsparameter, oder eine Knochen-Metastasierung (ossäre) zu pathologischen Frakturen mit Schmerzen und/ oder Immobilisation führen. Die Vermeidung oder das Hinauszögern einer Progress-assoziierten Symptomatik ist damit ohne Zweifel patientenrelevant und entspricht dem in Leitlinien postulierten Therapieziel des möglichst langen Erhalts hoher Lebensqualität und Symptomfreiheit (20, 21). Die bildgebende Überwachung des Krankheitsprogresses ermöglicht den Patientinnen somit die optimale Chance auf eine bestmögliche und zeitnahe Folgetherapie zur Hinauszögerung oder gänzlichen Vermeidung Progress-assoziierter Symptomatik. Der Vorteil, der sich durch diese Vorgehensweise für die Patientinnen ergibt, ist somit sowohl aus klinischer als auch aus individueller Sicht hochrelevant.

In der Studie PALOMA-3 konnte eine signifikante Verlängerung des PFS unter der Therapie mit Palbocilib + Fulvestrant im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Fulvestrant gezeigt werden (medianes PFS 9,2 Monate versus 3,8 Monate) (22). Die Untersuchung der Lebensqualität der Patientinnen mittels patientenberichteter Fragebögen ergab gleichzeitig eine signifikante Verbesserung der Schmerzen der Patientinnen bei insgesamt verbesserter Lebensqualität unter der Therapie mit Palbocilib + Fulvestrant im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Fulvestrant (23, 24). Auch Registerdaten, z. B. aus dem PRAEGNANT-Register, belegen einen Einfluss einer Progression der Erkrankung auf die Lebensqualität. Das PRAEGNANT-Register ist ein Brustkrebsregister, das nicht nur Daten sammelt und analysiert, sondern auch Patientinnen identifiziert, die für die Teilnahme an klinischen Studien oder für bestimmte Behandlungen infrage kommen. Außerdem werden die Patientinnen gebeten, bei Studienbeginn und danach alle 3 Monate eine Reihe von Fragebögen zur Lebensqualität auszufüllen. Eine retrospektive Analyse auf Basis des PRAEGNANT-Registers konnte anhand patientenberichteter Fragebögen eine Verschlechterung der Lebensqualität von Patientinnen mit einer Krankheitsprogression im Vergleich zu Patientinnen ohne Progression der Erkrankung zeigen (25).

Des Weiteren hat der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und ihre Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein. Der Nachweis eines Tumoransprechens in der Bildgebung oder zumindest einer Stabilisierung der Tumorlast ist für Patientinnen der wichtigste Grund, um überhaupt einer, gegebenenfalls mit Nebenwirkungen verbundenen, Systemtherapie zuzustimmen. Mittels semistrukturierter Interviews wurden in einer Studie zur Akzeptanz einer palliativen Chemotherapie als Therapieoption in der Erst- oder Zweitlinie Brustkrebspatientinnen befragt; die Kontrolle des Tumorleidens war hierbei der Hauptgrund für die Einwilligung zur Chemotherapie (26).

Die Angst vor einem Progress und den direkten wie indirekten Folgen, zum Beispiel durch tumorassoziierte Symptome oder therapieassoziierte Nebenwirkungen nach Umstellung, stellt ebenfalls eine erhebliche psychische Belastung dar, die sich über die mentalen Komponenten direkt auf die Lebensqualität insgesamt auswirkt (27). Es ist daher nachvollziehbar, dass eine möglichst lange Zeit ohne bildgebenden oder klinischen Progress einen stabilisierenden Faktor für Wohlbefinden und Psyche mit sich bringt. Dies entspricht auch den Ergebnissen einer retrospektiven Untersuchung an Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs, in der ein direkter Zusammenhang zwischen einer Progression und klinisch relevanten Symptomatik und somit auch den Ergebnissen patientenberichteter Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als sehr wahrscheinlich gezeigt werden konnte (28).

Das PFS wird als kombinierter Endpunkt aus Morbiditätsereignissen (bildgebende Progression) und Mortalität schneller erreicht als das OS und kann zudem nicht durch die Effekte von Folgetherapien beeinflusst werden (29). Entsprechend erkennt die EMA eine Verlängerung des PFS als klinisch relevant per se an, und das auch bei gleichzeitiger Abwesenheit einer dokumentierten Verbesserung des OS (30). Sowohl die amerikanische Zulassungsbehörde FDA als auch die EMA sind in der Onkologie zunehmend dazu übergegangen, Arzneimittel u. a. auch aufgrund einer Verbesserung des PFS zuzulassen (31-35).

Aufgrund der oben genannten Vorteile und mit dem Ziel aussagekräftige, wenig verzerrte Resultate am Studienabschluss zu erhalten, wird das PFS heute in einem Großteil der klinischen Zulassungsstudien als primärer Endpunkt in Kombination mit dem OS als sekundärem Endpunkt erhoben und sowohl von der EMA (36) als auch im Rahmen der European Society for Medical Oncology (ESMO) Magnitude of Clinical Benefit Scale in dieser Form anerkannt (37).

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Zur Behandlung des fortgeschrittenen HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs erfolgt eine Chemotherapie dann, wenn alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind bzw. eine rasche Remission erforderlich ist (20, 38, 39). Eine Chemotherapie geht oftmals mit einer kurz- und langfristig verminderten Lebensqualität sowie starken Nebenwirkungen einher (40-42) und ist häufig mit Angst vor der Therapie verbunden (43). In einer Querschnittsstudie von Chen et al. (44) konnte gezeigt werden, dass Patientinnen unter Chemotherapie signifikant schlechtere Bewertungen der Lebensqualität im standardisierten Instrument zur Messung der

Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-C30, QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer **(**EORTC) und dem standardisierten Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-BR23, QLQ-BR23), insbesondere in den Untereinheiten des globalen Gesundheitsstatus, der physischen- und Rollenfunktion, Schmerzen und Fatigue aufwiesen, als Patientinnen unter anderweitiger Therapie. (44). Der negative Einfluss einer Chemotherapie auf das physische und psychische Wohlbefinden wurde auch in einem Literaturreview von Kameo et al. evaluiert und die Chemotherapie als einer der wichtigsten negativen Einflussfaktoren auf die Lebensqualität identifiziert (45). Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression und damit auch das Hinauszögern einer Chemotherapie ist als patientenrelevant anzusehen, da es dadurch zur Vermeidung von belastenden und vielfältigen Nebenwirkungen kommt. Auch der G-BA sieht in der Verzögerung einer Behandlung mit einer Chemotherapie grundsätzlich eine Patientenrelevanz (46): „Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen, sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein.“. Die intravenöse Applikation der Chemotherapeutika (47-52) ist mit vielfältigen Nachteilen für die Patientinnen assoziiert. Die Implantation zentralvenöser Zugänge, sogenannter Portkatheter oder peripher eingeführter zentralvenöser Katheter (PICC)-Lines stellt einen invasiven Eingriff mit dem Risiko für Infektionen, Blutungen und Schmerzen dar. Auch im weiteren Behandlungsverlauf ist das Risiko für Katheter-assoziierte Infektionen oder Thrombosen erhöht. Die systemische Applikation der Chemotherapie ist zudem mit einem mehrstündigen Aufenthalt in der Klinik assoziiert und beeinträchtigt damit nicht nur die Alltagsfähigkeit bzw. etwaige berufliche Tätigkeit, sondern stellt auch eine enorme psychische Belastung dar, verbunden mit einer entsprechenden Einschränkung der Lebensqualität (43, 53, 54).

Zytotoxische Chemotherapien haben aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität ein deutlich erhöhtes Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur endokrinen Therapie und damit einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen. Hierbei sind bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem die hämatologischen Toxizitäten, Stomatitis, Kardio- sowie Neurotoxizität negativ hervorzuheben (42, 50, 55). Eine weitere und sehr häufig auftretende Nebenwirkung der chemotherapeutischen Behandlung ist Erbrechen und damit assoziierter Gewichtsverlust sowie Schmerzen (20).

In der bereits oben genannten Studie von Gupta et al. wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs anhand des FACT-G und FACT-B im Versorgungsalltag erhoben (53). Darüber hinaus wurde die Behandlungszufriedenheit auf Basis des Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ) gemessen und anhand dessen die Hormon- und Chemotherapie verglichen. In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichteten die Patientinnen unter einer Hormontherapie im Vergleich zu den Patientinnen unter Chemotherapie signifikant höhere

Werte des FACT-B sowie signifikant höhere Punktzahlen für die Mehrheit der Subskalen. Auch alle drei Subskalen des CTSQ-Fragebogens ergaben ein signifikant besseres Ergebnis zugunsten der Hormontherapie. Unter Hormontherapie wurden insgesamt auch weniger behandlungsbezogene Nebenwirkungen berichtet. Lediglich Hitzewallungen traten während der Hormontherapie häufiger auf als bei den Patientinnen mit einer Chemotherapie (53). Die PEARL-Studie verglich die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit einem HR-positiven metastasierten Brustkrebs unter einer Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie mit der Lebensqualität der Patientinnen unter einer Capecitabin-Therapie. Die Ergebnisse zeigen eine höhere Lebensqualität der Patientinnen unter der Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich zur Chemotherapie, die auf der besseren Verträglichkeit der Therapie mit Palbociclib beruht (56).

Weitere Untersuchungen legen nahe, dass der Einsatz von Chemotherapie vor allem in der palliativen Phase gegen Ende des Lebens bestenfalls nutzlos ist, und bei Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand (ECOG-PS 1) sogar schädlich sein kann (41). Dementsprechend ist die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (43). Auch bei einer retrospektiven Befragung von Überlebenden einer Brustkrebserkrankung lag die eigentliche Chemotherapie bei der Frage nach der schlimmsten Erfahrung während der Behandlung prozentual an zweiter Stelle – direkt nach der psychischen Belastung (welche wiederum zu einem beträchtlichen Teil durch die Angst vor einer Chemotherapie begründet war) und noch vor der eigentlichen Krebsdiagnose (54).

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie steht inhaltlich in engem Bezug zum primären Studienendpunkt PFS. Anders als bei diesem wird die Länge der jeweils gemessenen Zeitspanne von der Randomisierung nicht durch den Progressionsbefund definiert, sondern direkt durch den Zeitpunkt, an dem die erste nachfolgende Chemotherapie begonnen hat – und damit genau diejenige Konsequenz eines bildgebenden oder klinischen Progresses, die die drastischsten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen hat. In der Praxis werden gegenwärtig verschiedene Strategien unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieformen erprobt, mit dem Ziel, endokrine Resistenzen zu überwinden und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zu verlängern (57). Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist vor diesem Hintergrund unmittelbar ersichtlich. Auch der G-BA stellt klar, dass der Beginn einer Folgetherapie von großer körperlicher und psychosozialer Relevanz ist und stuft diesen Endpunkt aus diesem Grund als patientenrelevant ein (58). Im Rahmen der Nutzenbewertung ist der Endpunkt darüber hinaus, wie das PFS, als schwerwiegendes Morbiditätskriterium einzustufen.

Symptomatik anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D

Symptome sind durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Die Symptomatik kann daher teilweise der Endpunktkategorie „Morbidität“ (falls durch die Erkrankung verursacht), teilweise aber auch der Endpunktkategorie „Sicherheit“ (falls durch die Therapie verursacht)

zugeordnet werden. Während die exakte Kategorisierung in manchen Fällen nicht eindeutig möglich ist, besteht jedoch kein Zweifel an der Patientenrelevanz, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt. In der dem vorliegenden Dossier zugrunde liegenden Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 wurde die Symptomatik anhand der VAS des generischen Patientenfragebogens EQ-5D dokumentiert.

Angaben zur Validität des verwendeten Fragebogens finden sich zusammengefasst nach dem nächsten Endpunkt, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

Die möglichst langfristige Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen (20). Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß AM-NutzenV als auch nach Ansicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (4, 5).

Validität der zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendeten Fragebögen

Die Erfassung des Gesundheitszustandes und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen erfolgte in der im vorliegenden AWG A für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien PALOMA-2 und PALMOA-4 mittels der Patientenfragebögen:

- EQ-5D,
- FACT-B.

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe European Quality of Life (EuroQoL) zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen entwickeltes generisches Instrument. Dieses besteht aus zwei Komponenten: zum einen aus dem eigentlichen Fragebogen, in dem Patienten fünf verschiedene Aspekte (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/ Unbehagen und Ängste/ Depressionen) ihres Gesundheitszustands bewerten und zum anderen aus einer visuellen Analogskala zur Selbstbewertung ihres allgemeinen aktuellen Gesundheitszustands (59). Als generisches Instrument wurde der EQ-5D nicht für spezielle Indikationen validiert, kann jedoch im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus angewendet werden. Zudem ist der EQ-5D-Fragebogen für zahlreiche Länder spezifisch validiert und zählt auf dem Gebiet der generischen Instrumente zu den weltweit am häufigsten angewendeten Instrumente zur Evaluation gesundheitsbezogener Lebensqualität (60). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Resultate der EQ-5D VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustandes der in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 behandelten Patientinnen herangezogen.

Der Fragebogen FACT-B besteht aus 44 Fragen und ist unterteilt in einen tumorerkrankungsübergreifenden Frageteil (FACT-G) und eine brustkrebsspezifische Subskala (BCS) (61). Der Kernfragebogen FACT-G umfasst vier Subskalen: emotionales Wohlbefinden (EWB, 6 Fragen), physisches Wohlbefinden (PWB, 7 Fragen), soziales Wohlbefinden (SWB, 7 Fragen) und funktionelles Wohlbefinden (FWB, 7 Fragen). Neben den Einzelskalen und den zusammengesetzten Erhebungsinstrumenten FACT-B, sowie dem FACT-G wird im Rahmen dieser Nutzenbewertung auch der TOI (bestehend aus PWB, FWB sowie BCS) und die BCS als relevant eingestuft.

Die hier verwendete Version 4 des Fragebogens ist zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebs validiert und in anderen Verfahren akzeptiert (46, 62). Dabei wird für alle relevanten Teilskalen jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um eine jeweils adäquate MID untersucht (FACT-B: 7 Punkte; FACT-G: 5 Punkte; BCS: 2 Punkte; TOI: 5 Punkte; Einzelskalen des FACT-G: jeweils 2 Punkte), sowie für alle Scores um einen MID von 15 %. Ergänzend werden MMRM-Modelle dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, welche die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch zusätzlich belasten können. Dies kann unter Umständen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten therapiebedingter Morbidität und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (5). Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, dass auch im Falle dieses Endpunkts in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung relevant sind, die als patientenrelevant erachtet werden können, also für die Betroffenen direkt erfahrbar sind. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten auch immer differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Die UE, die in der vorliegenden Nutzenbewertung im AWG A zugrunde liegenden Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 erhoben wurden, wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1 und 23.1 kodiert. Der Schweregrad des jeweiligen UE wurde nach den CTCAE des National Cancer Instituts (NCI) Version 4.0 kategorisiert. Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
- Gesamtrate schwerwiegender Unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE
- Gesamtrate nichtschwerer UE (CTCAE-Grad ≤ 2)

- Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)[6]
- Gesamtrate UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Gesamtrate SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Folgende PT werden dabei als erkrankungsbezogen definiert:
  - Breast cancer,
  - Breast cancer metastatic,
  - Breast neoplasm.
- Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm
- Häufige SUE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm
- UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT
- Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- UE von besonderem Interesse (AESI) gemäß Präspezifizierung im Studienbericht:

  (Aufteilung jeweils in UE, SUE, nichtschwere UE, schwere UE)
  - Febrile Neutropenie
  - Neutropenische Sepsis
  - Neutropenische Infektion
  - Erkrankungen der Linse (SMQ)
  - Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ)
  - Torsade de pointes/ QT-Verlängerung (SMQ)

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

[6] Im Erstdossier wurden UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 betrachtet. Da die Einteilung in UE mit CTCAE-Grad ≥3 gängiger ist, wird diese analog zur Neubewertung vom 01.10.2018 im vorliegenden Dossier betrachtet.

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[7] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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[8] 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 7] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

[7] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[8] 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.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um Ergebnisse mehrerer Studien, welche die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Für den Fall, dass Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung (klinische Homogenität) und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (statistische Homogenität) sind, ist eine quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse vorgesehen. Zur Durchführung dieser Analysen wird die Statistik-Software SAS Version 9.4 genutzt.

Für das vorliegende Dossier werden die Daten der beiden Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 kombiniert analysiert. Hierfür wird eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) wie im Methodenpapier 6.1 des IQWiG beschrieben verwendet (5). Aufgrund der gleichartigen Gestaltung der Studienprotokolle beider Studien sind aus klinischer und methodischer Sicht, systematische Unterschiede in den Patientencharakteristika, Interventionen oder Endpunkten zwischen den Studien auszuschließen. Um die Heterogenität zwischen den Studien dennoch beurteilen zu können, wird eine Subgruppenanalyse nach Studie durchgeführt und das Ergebnis des Interaktionstests berichtet. Bei einer signifikanten Heterogenität ($p < 0,05$) wird die Zusammenfassung der Studienergebnisse auch in diesen Fällen berichtet, aber nicht für die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Für die IPD Meta-Analyse werden die statistischen Modelle um einen Faktor für Studie ergänzt.

Ereigniszeitanalysen werden mittels Cox-Regressionsmodell und Log-Rank-Tests jeweils mit Stratifizierung nach Viszerale Metastasen gemäß Randomisierung und Studie analysiert. Für die ergänzende stetige Analyse werden MMRM-Analysen verwendet. Das MMRM schließt Baseline-Wert, Behandlungsgruppe, Zeit als stetigen Faktor, Interaktion aus Behandlungsgruppe und Zeit sowie Studie als Kovariablen ein. Für die Analyse der Unerwünschten Ereignisse (UE) werden ebenfalls Ereigniszeitanalysen durchgeführt, mit Studie als alleinigem Stratifizierungsfaktor.

Das IQWiG gibt in seinem Methodenpapier 6.1 an, dass Meta-Analysen, die auf Basis der IPD der relevanten Studien durchgeführt werden, eine höhere Aussagekraft haben. Anders als in der Meta-Analyse mit aggregierten Daten, werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse üblicherweise nicht in Form von Forest-Plots dargestellt. Um dennoch die Ergebnisse zu visualisieren, wird eine Darstellung in Anlehnung an Forest-Plots gewählt. Die zusätzliche Bestimmung von weiteren, in der klassischen Meta-Analyse üblichen Heterogenitätsmaßen (z. B. I^2) wird in der IPD-Meta-Analyse nicht als sinnvoll erachtet und daher im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Die Homogenität der beiden Studien wird unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Studie und Behandlung in die Modelle bewertet.

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.

Zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten stratifizierten Analysen wurden unstratifizierte Analysen als Sensitivitätsanalysen berechnet. Diese finden sich in Anhang 4-G.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Analysen wurden dann durchgeführt, wenn sowohl die Größe jeder Subgruppenkategorie in jedem Behandlungsarm mindestens 10 betrugen und zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in jeder Kategorie in mindestens einem Behandlungsarm vorlagen.

Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- ECOG-PS (0, 1/2)
- Geografische Region (PALOMA-2: Asien/ Pazifik, Europa, Nordamerika; PALOMA-4: China, Andere (Hong Kong, Taiwan, Singapur, Thailand]).
- Viszerale Metastasen (ja, nein)
- Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (≤ 12 Monate, > 12 Monate, de novo metastasiert)
- Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie, keine vorangegangene hormonelle Therapie)
- Ethnie (PALOMA-2: Weiß, Schwarz, Asiatisch, Andere; PALOMA-4: Asiatisch)
- Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn (ja, nein)
- Messbare Krankheit (ja, nein)
- Vorangegangene Chemotherapie (ja, nein)

- Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor [AI], Anti-Östrogene)

- Anzahl der Metastasierungsorte (1, 2, ≥ 3)

Die Merkmale Alter, Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung sind laut Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA gefordert (3). Zusätzlich werden potenzielle geografische Unterschiede durch den Faktor Region untersucht. Für die Studie PALOMA-4 war die Subgruppe nach geografischer Region für den asiatischen Raum präspezifiziert (Land – China vs. Andere). In der Studie PALOMA-2 hingegen war die Subgruppe nach geografischer Region für den europäischen Raum präspezifiziert. Aufgrund der unterschiedlichen Operationalierung kann die Subgruppe in die Meta-Analyse nicht mit einbezogen werden. Gleiches gilt für die Subgruppe Ethnie.

Alle weiter oben aufgeführten Subgruppenanalysen werden für die jeweilige Studie (Stratifizierungsfaktoren sowie präspezifizierte Subgruppen) posthoc für die Endpunkte OS, PFS, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik, Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Unerwünschte Ereignisse analysiert.

Wie vom G-BA und in der Methodik des IQWiG gefordert (5), wurden mögliche Effektmodifikatoren über einen entsprechenden Interaktionsterm im Cox-Proportional-Hazard-Modell identifiziert (Abschnitt 4.2.5.3). Lag dessen p-Wert unter 0,05, wurde dies als Effektmodifikation gewertet. Es wurden detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, wenn eine mögliche Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal vorlag.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[11] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[12] und Rücker (2012)[13] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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[14].

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[15, 16, 17]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes‘schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[15] 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.
[16] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[17] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
PALOMA-1 (A5481003, NCT00721409)	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: September 2008 Datenerhebung primärer Endpunkt: November 2013 Datenschnitt: 30. Dezember 2016 Studienende: Dezember 2017	Phase I: Palbociclib + Letrozol Phase II: Palbociclib + Letrozol Letrozol
PALOMA-2 (A5481008, NCT01740427)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: Februar 2013 Finale Datenerhebung primärer Endpunkt: Februar 2016 Datenschnitt (ungeplant): 31. Mai 2017 Datenschnitt: 15. November 2021 Geplantes Studienende August 2023	Palbociclib + Letrozol Placebo + Letrozol
PALOMA-4 (A5481027, NCT02297438)	ja	ja	laufend	Studienbeginn März 2015 Finale Datenerhebung primärer Endpunkt: August 2020 Datenschnitt: 31. August 2020 Geplantes Studienende: Dezember 2022	Palbociclib + Letrozol Placebo + Letrozol
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im AWG mit Stand vom 4. April 2022.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
PALOMA-1	Die Studie wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da gemäß G-BA-Beschluss für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PALOMA-2 vorgelegt werden sollen (63, 64). Die Studie ist abgeschlossen. Die Studie wird der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G dargestellt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte 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.

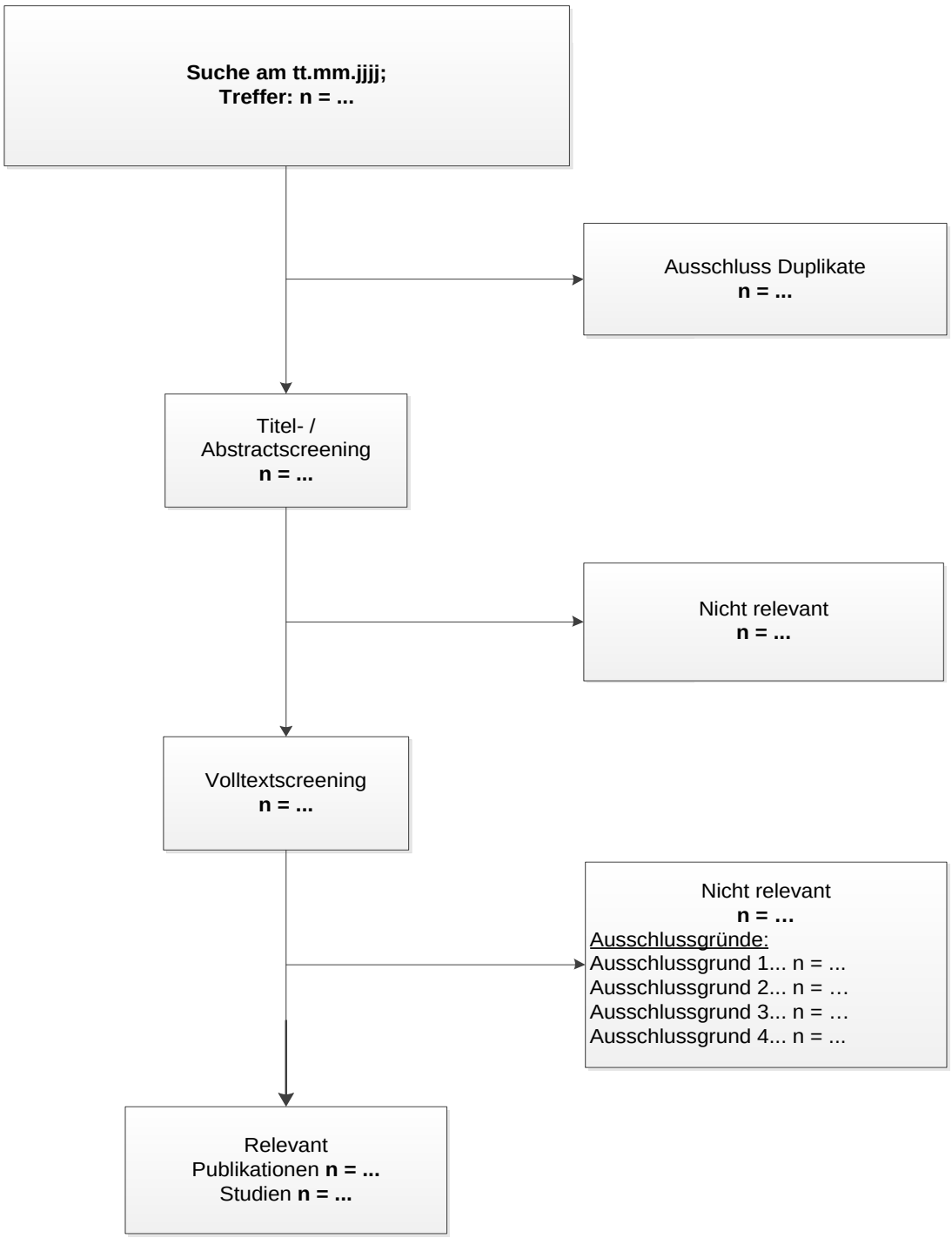


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

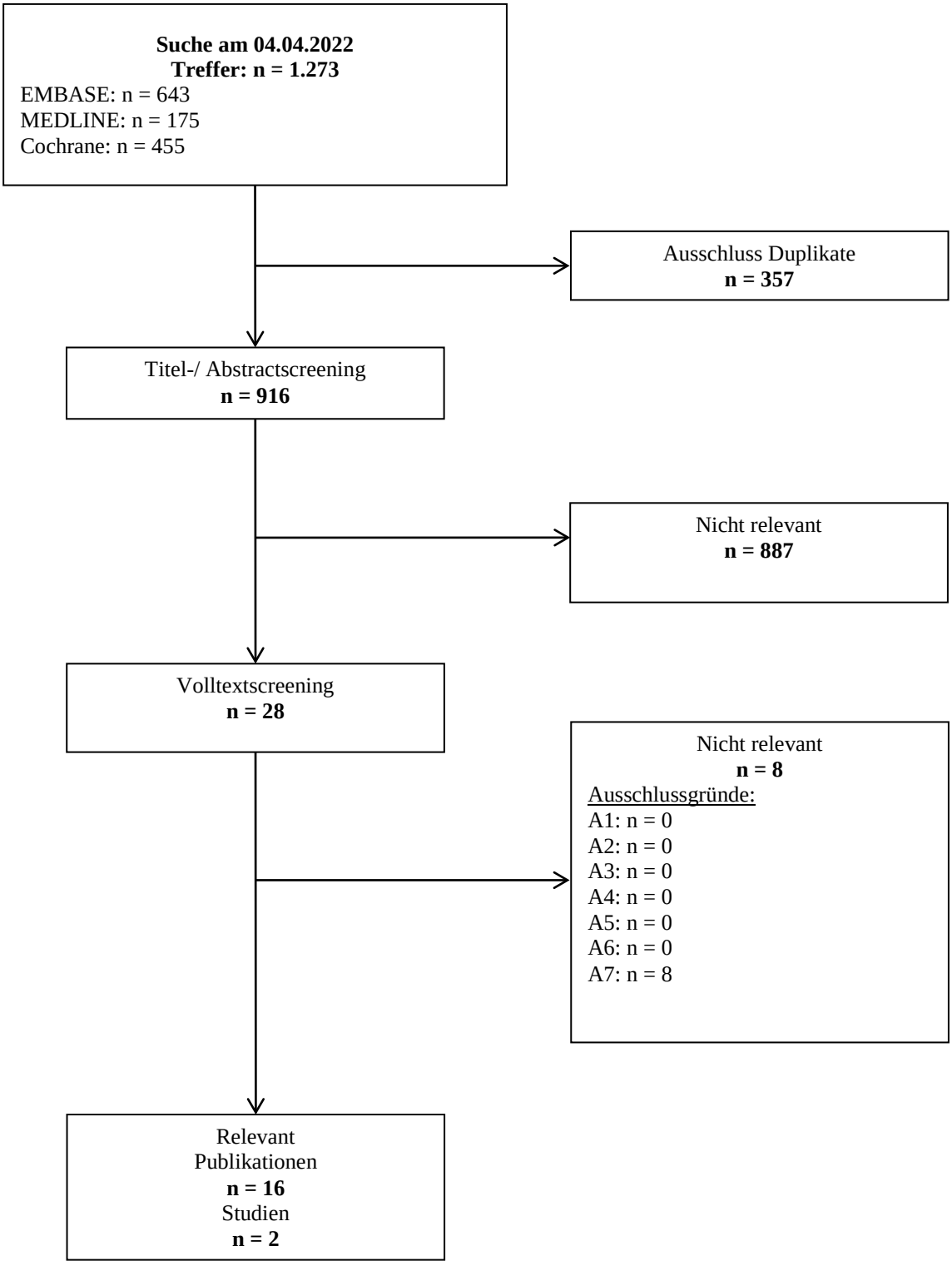


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib wurde am 04.04.2022 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die

verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 916 Treffer wurden anhand des Abstracts/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden 28 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Acht Publikationen wurden aufgrund eines falschen Publikationstyps ausgeschlossen (Kriterium A7); die anderen 20 Publikationen als relevant eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um vier Publikationen zur Studie PALOMA-1, die jedoch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird, (65-68) und um 16 Publikationen zur Studie PALOMA-2 (69-84).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
PALOMA-1 (A5481003 NCT00721409)[b]	Clinicaltrails.gov (85, 86) EU-CTR (87, 88) ICTRP (89) Suchportal der EMA (90)	ja	ja	abgeschlossen
PALOMA-2 (A5481008, NCT01740427)	Clinicaltrails.gov (91, 92) EU-CTR (93, 94) ICTRP (95) Suchportal der EMA (96)	ja	ja	laufend
PALOMA-4 (NCT02297438)	Clinicaltrails.gov (97, 98) ICTRP (99) Suchportal der EMA (100)	Ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Die Studie wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da gemäß G-BA-Beschluss für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PALOMA-2 vorgelegt werden sollen (63, 64). Die Studie ist abgeschlossen. Die Studie wird der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G dargestellt.

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 04. April 2022 ab.

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

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

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

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
PALOMA-1 (NCT00721409)[b]	Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2016-12-01-D-264) (7) IQWiG Nutzenbewertung (A16-74) (101, 102) G-BA-Beschluss (46)	Ja	Ja	Ja
PALOMA-2 (NCT01740427)	Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2016-12-01-D-264) (7) IQWiG Nutzenbewertung (A16-74) (101, 102) G-BA-Beschluss (46)	Ja	Ja	Ja
PALOMA-4 (NCT02297438)	Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2016-12-01-D-264) (7)	Ja	Nein	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

b: Die Studie wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da gemäß G-BA-Beschluss für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PALOMA-2 vorgelegt werden sollen (63, 64). Die Studie ist abgeschlossen. Die Studie wird der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G dargestellt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Stand der Information: 04. April 2022

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PALOMA-1 (A5481003, NCT00721409)[e]	ja	ja	nein	ja (103)	ja (85, 86) (87, 88) (89, 90)	ja (7, 46, 65-68, 101, 102)
PALOMA-2 (A5481008, NCT01740427)[f]	ja	ja	nein	ja (104-106)	ja (91, 92) (93-96)	ja (7, 46, 69-84, 101, 102)
PALOMA-4[f]	ja	ja	nein	ja (107)	ja (97, 98) (99, 100)	ja (7)

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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewerten den Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA e: Die Studie wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da gemäß G-BA-Beschluss für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PALOMA-2 vorgelegt werden sollen (63, 64). Die Studie ist abgeschlossen. Die Studie wird der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G dargestellt. f: auch placebokontrolliert. EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Es wurden drei Studien im AWG identifiziert, zum einen die randomisierte, offene Phase-I/II-Studie PALOMA-1 und zum anderen die beiden randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien PALOMA-2 und PALOMA-4. Im ersten Verfahren zu Palbociclib befristete der G-BA die Geltungsdauer des Beschlusses für die Patientengruppe der postmenopausalen Frauen in Erstlinientherapie (Patientenpopulation A1) aufgrund der unreifen Daten zum Gesamtüberleben der Studie PALOMA-2 (46).

Gemäß der Befristungsauflage werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts der Studie PALOMA-2 (15. November 2021) in vollem Umfang dargestellt. Eine Darstellung der Ergebnisse Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie der Unerwünschten Ereignisse erfolgt ebenfalls mithilfe des finalen Datenschnittes vom 15. November 2021. Für die Endpunkte PFS, Symptomatik anhand der EQ-5D VAS und

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B wird der Datenschnitt vom 31. Mai 2017 verwendet. Zum Zeitpunkt der Wiedereinreichung ist kein weiterer Datenschnitt vorgesehen. Für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität befanden sich 70,5 % der Patientinnen im Palbociclib + Letrozol Behandlungsarm und 86 % der Patientinnen im Letrozol-Behandlungsarm bereits im Follow-Up. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Symptomatik und Lebensqualität maßgeblich unter Therapie und weniger im Verlauf des Follow-Up verändert. Aufgrund dessen erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik anhand der EQ-5D VAS und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B zum vorangegangenen Datenschnitt vom 31. Mai 2017. Die Studie PALOMA-1 ist nicht Teil der Befristungsauflage; alle Informationen zur Studie PALOMA-1 finden sich im Nutzendossier zur initialen Bewertung von Palbociclib (7) und in Anhang 4-G des vorliegenden Dossiers (basierend auf dem finalen Datenschnitt).

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PALOMA-2	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs ohne vorausgegangene systemische Antikrebstherapie	Palbociclib+ Letrozol (N= 444) Placebo+ Letrozol (N= 222)	Screeningphase bis zu 28 Tage vor Randomisierung Studienmedikation bis erstes Abbruch-kriterium erfüllt ist (objektive Krank-heitsprogression, symptomatische Verschlechterung, unakzeptable Toxizität, Tod oder Widerruf der Ein-willigungserklärung) Nachbeobachtungs-phase etwa 28 Tage nach der letzten Studienmedikation Geplante/ durchgeführte Datenschnitte: PFS Datenschnitt 26.02.2016;	Start: Februar 2013 Ende: voraussichtlich 2023 vorliegender Datenschnitt für PFS 31.05.2017 Finaler OS Datenschnitt 15.11.2021 Durchführung in 186 Zentren in 19 Ländern (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich)	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS basierend auf der Einschätzung des Prüfarzt und mittels BICR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben Objektives Ansprechen (OR) Dauer des Ansprechens (DOR) Krankheitskontroll-rate/klinische Benefitrate DCR/CBR • Gesundheits-bezogene Lebensqualität FACT-G Gesamtscore • FACT-B Gesamtscore • Breast Cancer Subscale

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Ungeplanter Datenschnitt für PFS 31.05.2017 Finaler OS Datenschnitt 15.11.2021		• Trial Outcome Index sowie die Domänen: • körperliches Wohlbefinden • soziales/ familiäres Wohlbefinden • emotionales Wohlbefinden • funktionales Wohlbefinden • EQ-5D VAS Sicherheit und Verträglichkeit
PALOMA-4	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen Phase-III-Studie	Postmenopausale, asiatische Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs ohne vorausgegangene systemische Antikrebstherapie	Palbociclib+ Letrozol (N= 169) Placebo+ Letrozol (N= 171)	Screeningphase bis zu 28 Tage vor Randomisierung Studienmedikation bis erstes Abbruch-kriterium erfüllt ist (objektive Krank-heitsprogression, symptomatische Verschlechterung, unakzeptable Toxizität, Tod oder	Start: 23.03.2015 Ende: voraussichtlich 2023 vorliegender Datenschnitt vom 31.08.2020 Durchführung in 52 Zentren in 4 Ländern (China, Hong Kong,	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS basierend auf Einschätzung des Prüfarztes <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PFS basierend auf einer verblindeten unabhängigen zentralen Überprüfung

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Widerruf der Einwilligungserklärung) Nachbeobachtungsphase etwa 28 Tage nach der letzten Studienmedikation Geplante/ durchgeführte Datenschnitte: 31.08.2020	Singapur, Taiwan, Thailand)	Gesamtüberleben Objektives Ansprechen (OR) Dauer des Ansprechens (DOR) Krankheitskontrollrate/klinische Benefitrate DCR/CBR gesundheitsbezogene Lebensqualität • FACT-G Gesamtscore • FACT-B Gesamtscore • Breast Cancer Subscale • Trial Outcome Index sowie die Domänen: • körperliches Wohlbefinden • soziales/ familiäres Wohlbefinden • emotionales Wohlbefinden

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• funktionales Wohlbefinden • EQ-5D VAS Sicherheit und Verträglichkeit

BICR: unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews; CBR: Clinical Benefit Response; DCR: Disease Control Rate; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; N: Anzahl der Patientinnen; OR: Objektives Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala

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

Studie	**Palbociclib+ Letrozol**	**Placebo+ Letrozol**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PALOMA-2	28-tägiger Zyklus: Woche 1-3: 125 mg Palbociclib und 2,5 mg Letrozol oral täglich Woche 4: 2,5 mg Letrozol oral täglich	28-tägiger Zyklus: Woche 1-3: Placebo und 2,5 mg Letrozol oral täglich Woche 4: 2,5 mg Letrozol oral täglich	Behandlung bis das erste Abbruchkriterium erfüllt ist (objektive Krankheitsprogression, symptomatische Verschlechterung, unakzeptable Toxizität, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung). Fortsetzung der Behandlung bei Krankheitsprogression nach ärztlichem Ermessen im Interesse der Patientin möglich, solange keine neue antineoplastische Therapie der Patientin begonnen wird
PALOMA-4	28-tägiger Zyklus: Woche 1-3: 125 mg Palbociclib und 2,5 mg Letrozol oral täglich Woche 4: 2,5 mg Letrozol oral täglich	28-tägiger Zyklus: Woche 1-3: Placebo und 2,5 mg Letrozol oral täglich Woche 4: 2,5 mg Letrozol oral täglich	Behandlung bis das erste Abbruchkriterium erfüllt ist (objektive Krankheitsprogression, symptomatische Verschlechterung, unakzeptable Toxizität, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung). Fortsetzung der Behandlung bei Krankheitsprogression nach ärztlichem Ermessen im Interesse der Patientin möglich, solange keine neue antineoplastische Therapie der Patientin begonnen wird

mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-2, ITT-Population)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Letrozol** **N=444**	**Placebo+ Letrozol** **N=222**
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	61,7 (10,6)	60,6 (11,2)
Ethnie n (%)		
Weiß	344 (77,5)	172 (77,5)
Schwarz	8 (1,8)	3 (1,4)
Asiatisch	65 (14,6)	30 (13,5)
Andere	27 (6,1)	17 (7,7)
Geografische Region n (%)		
Europa	212 (47,7)	95 (42,8)
Nordamerika	168 (37,8)	99 (44,6)
Asien/Pazifik	64 (14,4)	28 (12,6)

Studie Gruppe	Palbociclib+ Letrozol N=444	Placebo+ Letrozol N=222
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	70,7 (16,7)	70,7 (17,0)

Quelle: (108)

ITT: Intention To Treat; kg: Kilogramm; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

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

Studie Gruppe	Palbociclib+ Letrozol N=169	Placebo+ Letrozol N=171
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	53,8 (8,5)	53,7 (9,1)
Ethnie n (%)		
Asiatisch	169 (100,0)	171 (100,0)
Geografische Region n (%)		
China	141 (83,4)	144 (84,2)
Andere	28 (16,6)	27 (15,8)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	60,7 (10,1)	60,0 (10,1)

Quelle: (109)

ITT: Intention To Treat; kg: Kilogramm; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-2, ITT-Population)

Studie	PALOMA-2	
Gruppe	Palbociclib+ Letrozol N=444	Placebo+ Letrozol N=222
ECOG-PS n (%)		
0	257 (57,9)	102 (45,9)
1/2	187 (42,1)	120 (54,1)
Zeit seit der histopathologischen Diagnose von Brustkrebs (Jahre)		
Mittelwert	6,4	6,2[a]

Viszerale Metastasen[b]		
Ja	217 (48,9)	111 (50,0)
Nein	227 (51,1)	111 (50,0)
Anzahl der Metastasierungen		
1	138 (31,1)	66 (29,7)
2	117 (26,4)	52 (23,4)
≥ 3)	189 (42,6)	104 (46,8)
Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung		
De novo metastasiert	148 (33,3)	74 (33,3)
≤12 Monate	89 (20,0)	44 (19,8)
>12 Monate	207 (46,6)	104 (46,8)
Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation		
Hormonelle Therapie	253 (57,0)	127 (57,2)
Keine vorangegangene hormonelle Therapie	191 (43,0)	95 (42,8)
Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation		
ja	213 (48,0)	109 (49,1)
nein	231 (52,0)	113 (50,9)
Ausschließlich Knochenmetastasen zu Studienbegin		
ja	103 (23,2)	48 (21,6)
nein	341 (76,8)	174 (78,4)
Messbare Krankheit		
ja	338 (76,1)	171 (77,0)
nein	106 (23,9)	51 (23,0)
Nächstgelegene vorangegangene Behandlung		
Aromatase Inhibitor	91 (20,5)	45 (20,3)
Anti-Östrogene	155 (34,9)	75 (33,8)

Quelle: (105, 108)

a: Im Behandlungsarm Placebo + Letrozol liegen bei einer Patientin keine Angaben vor.

b: viszerale Metastasen: Lunge-, Leber, Gehirn- sowie pleurale und peritoneale Beteiligung

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-4, ITT-Population)

Studie	**PALOMA-4**	
Gruppe	**Palbociclib+ Letrozol N=169**	**Placebo+ Letrozol N=171**
ECOG-PS n (%)		
0	84 (49,7)	81 (47,4)
1/2	85 (50,3)	90 (52,6)
Zeit seit der histopathologischen Diagnose von Brustkrebs (Jahre)		
Mittelwert	4,2	4,6
Viszerale Metastasen[a]		
Ja	94 (55,6)	96 (56,1)
Nein	75 (44,4)	75 (43,9)
Anzahl der Metastasierungen		
1	52 (30,8)	50 (29,2)
2	35 (20,7)	38 (22,2)
≥ 3	82 (48,5)	83 (48,5)
Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung		
De novo metastasiert	34 (20,1)	32 (18,7)
≤12 Monate	55 (32,5)	54 (31,6)
>12 Monate	80 (47,3)	85 (49,7)
Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation		
Hormonelle Therapie	102 (60,4)	104 (60,8)
Keine vorangegangene hormonelle Therapie	67 (39,6)	67 (39,2)
Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation		
ja	126 (74,6)	129 (75,4)
nein	43 (25,4)	42 (24,6)
Ausschließlich Knochenmetastasen zu Studienbegin		
ja	26 (15,4)	31 (18,1)
nein	143 (84,6)	140 (81,9)
Messbare Krankheit		
ja	145 (85,8)	142 (83,0)
nein	24 (14,2)	29 (17,0)
Nächstgelegene vorangegangene Behandlung		
Aromatase Inhibitor	22 (13,0)	20 (11,7)
Anti-Östrogene	80 (47,3)	89 (52,0)

Quelle: (107, 109)

a: viszerale Metastasen: Lunge-, Leber, Gehirn- sowie pleurale und peritoneale Beteiligung

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Monate], Studie PALOMA-2, Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Letrozol**	**Placebo+ Letrozol**
Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Letrozol		
N	444	222
Mittelwert (SD)	32,14 (29,066)	20,79 (21,555)
Median	22,04	13,82
Spanne	0,0-102,6	0,3-104,1
Palbociclib/Placebo		
N	444	222
Mittelwert (SD)	21,72 (20,202)	15,36 (15,929)
Median	14,41	10,31
Spanne	0,0-75,4	0,3-75,7
Letrozol		
N	444	222
Mittelwert (SD)	31,88 (28,873)	20,66 (21,447)
Median	21,63	13,73
Spanne	0,0-102,3	0,3-102,5

Quelle: (108)

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen in 28 tägigen Zyklen. Die Patientinnen im Palbociclib + Letrozol Arm erhalten für 21 Tage einmal täglich 125 mg Palbociclib gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung mit Palbociclib, dem entsprechend wurde im Vergleichsarm das Placebo verabreicht. Die Behandlung mit 2,5 mg Letrozol oral erfolgt kontinuierlich.

mg:Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Monate], Studie PALOMA-4, Safety-Population

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Letrozol**	**Placebo+ Letrozol**
Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Letrozol		
N	168	171
Mittelwert (SD)	24,20 (18,622)	19,26 (16,393)
Median	19,46	14,01
Spanne	0,6-61,6	0,6-60,3

Studie Gruppe	Palbociclib+ Letrozol	Placebo+ Letrozol
Palbociclib/Placebo		
N	168	171
Mittelwert (SD)	24,04 (18,667)	19,10 (16,434)
Median	19,36	13,82
Spanne	0,5-61,6	0,4-60,3
Letrozol		
N	168	171
Mittelwert (SD)	24,20 (18,622)	19,26 (16,393)
Median	19,46	14,01
Spanne	0,6-61,6	0,6-60,3

Quelle: (109)

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen in 28-tägigen Zyklen. Die Patientinnen im Palbociclib + Letrozol Arm erhalten für 21 Tage einmal täglich 125 mg Palbociclib gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung mit Palbociclib, dem entsprechend wurde im Vergleichsarm das Placebo verabreicht. Die Behandlung mit 2,5 mg Letrozol oral erfolgt kontinuierlich.

mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

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

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

Studiendesign

PALOMA-2

Die Studie PALOMA-2 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Letrozol bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden im Verhältnis 2 : 1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. 444 Patientinnen wurden in den Behandlungsarm Palbociclib + Letrozol randomisiert und 222 Patientinnen in den Behandlungsarm Placebo + Letrozol. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach viszeralen Metastasen (ja

vs. nein), krankheitsfreiem Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und nach der Art der vorangegangenen (neo-)adjuvanten Krebstherapie (hormonelle Therapie vs. keine vorangegangene hormonelle Therapie). Die Studie besteht aus einer Screening Phase von bis zu 28 Tagen vor Randomisierung, einer aktiven Behandlungsphase (unterteilt in Zyklen von je 28 Tagen) und einer Nachbeobachtungsphase, während der alle sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation das Überleben, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Informationen über Folgetherapien erhoben werden.

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen in 28-tägigen Zyklen. Die Patientinnen im Palbociclib + Letrozol Arm erhalten für 21 Tage einmal täglich 125 mg Palbociclib gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung mit Palbociclib, dem entsprechend wurde im Vergleichsarm das Placebo verabreicht. Die Behandlung mit 2,5 mg Letrozol oral erfolgt kontinuierlich. Die Behandlung erfolgt, bis das erste Abbruchkriterium erfüllt ist (objektive Krankheitsprogression, symptomatische Verschlechterung, unakzeptable Toxizität, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung). Patientinnen können die Behandlung nach ärztlichem Ermessen im eigenen Interesse auch nach dem Eintreten eines durch RECIST-Kriterien definierten bildmorphologischen Progresses fortsetzen, solange keine neue antineoplastische Behandlung begonnen hat. In diesem Fall setzen die Patientinnen die routinemäßigen, für die Sicherheit relevanten Untersuchungen, gemäß Protokoll aus der aktiven Behandlungsphase fort. Primärer Endpunkt der Studie PALOMA-2 ist das Progressionsfreie Überleben (PFS).

PALOMA-4

Die Studie PALOMA-4 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte gruppenparallele Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Letrozol bei postmenopausalen asiatischen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. 169 Patientinnen wurden in den Behandlungsarm Palbociclib + Letrozol randomisiert und 171 Patientinnen in den Behandlungsarm Placebo + Letrozol. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach viszeralen Metastasen (ja vs. nein), krankheitsfreiem Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und nach der Art der vorangegangenen (neo-)adjuvanten Krebstherapie (hormonelle Therapie vs. keine vorangegangene hormonelle Therapie). Die Studie besteht aus einer Screening Phase von bis zu 28 Tagen vor Randomisierung, einer aktiven Behandlungsphase (unterteilt in Zyklen von je 28 Tagen) und einer Nachbeobachtungsphase, während der alle sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation das Überleben, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Informationen über Folgetherapien erhoben werden.

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen in 28-tägigen Zyklen. Die Patientinnen im Palbociclib + Letrozol-Arm erhalten für 21 Tage einmal täglich 125 mg Palbociclib oral gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung mit Palbociclib, dem entsprechend wurde im

Vergleichsarm das Placebo verabreicht. Die Behandlung mit 2,5 mg Letrozol oral erfolgt kontinuierlich. Die Behandlung erfolgt, bis das erste Abbruchkriterium erfüllt ist (objektive Krankheitsprogression, symptomatische Verschlechterung, unakzeptable Toxizität, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung). Patientinnen können die Behandlung nach ärztlichem Ermessen im eigenen Interesse auch nach dem Eintreten eines durch RECIST-Kriterien definierten Progresses fortsetzen, solange keine neue antineoplastische Behandlung begonnen hat. In diesem Fall setzen die Patientinnen die routinemäßigen, für die Sicherheit relevanten, Untersuchungen gemäß Protokoll aus der aktiven Behandlungsphase fort. Primärer Endpunkt der Studie PALOMA-4 ist das Progressionsfreie Überleben (PFS).

Patientencharakteristika

PALOMA-2

Die Behandlungsgruppen sind bezüglich der Stratifizierungsmerkmale vergleichbar. Viszerale Metastasen lagen jeweils bei etwa der Hälfte der Patientinnen vor. Jeweils ein Drittel der Patientinnen hat eine *de novo* metastasierte Erkrankung, je 20 % ein krankheitsfreies Intervall von ≤ 12 Monaten und jeweils 47 % der Patientinnen ein krankheitsfreies Intervall von > 12 Monaten. Jeweils 57 % der Patientinnen hatten eine vorangegangene hormonelle Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation.

Eine vorangehende (neo-)adjuvante Chemotherapie erhielten in der Studie PALOMA-2 etwa die Hälfte der Patientinnen beider Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Merkmale Alter, Ethnie, Herkunft und Gewicht, Anzahl der Metastasierungen, ausschließlich Knochenmetastasen zu Studienbeginn, meßbare Krankheit und nächstgelegene vorangegangene Behandlung sind die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der Studie PALOMA-2 betrug die Behandlungsdauer im Behandlungsarm mit Palbociclib + Letrozol zum Datenschnitt am 15.November 2021 für die Kombinationstherapie Palbociclib/ Placebo + Letrozol im Median 22,04 Monate, für Palbociclib/ Placebo 14,41 und für Letrozol 21,63. Die Behandlungsdauer im Behandlungsarm mit Placebo + Letrozol betrug für die Kombinationtherapie Palbociclib/ Placebo + Letrozol im Median 13,82 Monate, für Palbociclib/ Placebo 10,31 und für Letrozol 13,73 Monate.

PALOMA-4

Die Behandlungsgruppen sind bezüglich der Stratifizierungsmerkmale vergleichbar. Viszerale Metastasen lagen jeweils bei etwa der Hälfte der Patientinnen vor. In beiden Behandlungsgruppen hatten 33,3 % der Patientinnen eine de novo metastasiere Erkrankung, ein krankheitsfreies Intervall von ≤ 12 Monaten hatten 20 % der Patientinnen unter Palbociclib + Letrozol und 19,8 % der Patientinnen unter Placebo + Letrozol. 46,6 % der Patientinnen im Behandlungsarm Palbociclib + Letrozol sowie 46,8 % der Patientinnen im Behandlungarm Placebo+Letrozol hatten ein krankheitsfreies Intervall von > 12 Monaten. Jeweils 57 % der Patientinnen hatte eine vorangegangene hormonelle Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation.

Eine vorangehende (neo-)adjuvante Chemotherapie erhielten in der Studie PALOMA-4 48,0 % der Patientinnen im Behandlungsarm Palbociclib + Letrozol sowie 49,1 % der Patientinnen im Bahndlungarm Placebo + Letrozol. Hinsichtlich der Merkmale Alter, Ethnie, Herkunft und Gewicht, Anzahl der Metastasierungen, ausschließlich Knochenmetastasen zu Studienbeginn, meßbare Krankheit und nächstgelegene vorangegangene Behandlung sind die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der Studie PALOMA-4 betrug für den Behandlungsarm Palbociclib + Letrozol die Behandlungsdauer zum Datenschnitt für die Kombinationstherapie Palbociclib/ Placebo + Letrozol im Median 19,46 Monate, für Palbociclib/ Placebo 19,36 und für Letrozol 19,46. Für den Behandlungsarm mit Placebo + Letrozol betrug die Behandlungsdauer für die Kombinationtherapie Palbociclib/ Placebo + Letrozol im Median 14,01 Monate, für Palbociclib/ Placebo 13,82 und für Letrozol 14,01 Monate.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

PALOMA-2

Nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers sind die Ergebnisse der Studie PALOMA-2 vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies lässt sich anhand der vorstehend dargelegten Studiencharakteristika wie folgt begründen:

Die Anwendung von Palbociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie erfolgte in der Studie PALOMA-2 Label- und Leitlinienkonform in der vorgesehenen Zielgruppe: zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Dies entspricht der deutschen S3-Leitlinie, die empfiehlt, bei postmenopausalen Frauen eine endokrinbasierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant durchzuführen (20). Neben den Empfehlungen der S3-Leitlinie, die initiale endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor als Behandlungsstandard postmenopausaler Patientinnen anzusehen, sprechen sich auch die medizinischen Fachgesellschaften dafür aus (2).

Brustkrebs ist eine Tumorerkrankung, von der nahezu ausschließlich Frauen betroffen sind; nur in sehr seltenen Fällen sind auch Männer betroffen (unter 1 %) (110). In der Studie PALOMA-2 wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen. Das mediane Alter der betrachteten Studienpopulation lag bei 62 Jahren (28-89 Jahre; ITT-Population). Dies deckt sich mit der Altersverteilung der Erkrankung in der deutschen Bevölkerung, in der das mediane Erkrankungsalter bei 64 Jahren liegt (110). Der Großteil (77,5 %) der Patientinnen in der Studie waren weiß. Eine weitestgehende Übereinstimmung hinsichtlich demografischer Faktoren zwischen der eingeschlossenen Studienpopulation und der deutschen Zielpopulation ist demnach gegeben.

In der Studie PALOMA-2 waren die Patientinnen zu nahezu gleichen Anteilen von viszeralen bzw. nicht-viszeralen Metastasen betroffen. Die Metastasen befanden sich bei den Patientinnen v. a. in den Knochen (73,1 %), in den Lymphknoten (48,5 %), in der Lunge (33,2 %) und in der Leber (18,2 %) (jeweils gesamte ITT-Population). Laut Daten aus dem Tumorregister München (TRM), – die die Lokalisation von Metastasen innerhalb der ersten 5 Jahre nach initialer Diagnosestellung bei 2.599 in den Jahren 1995 bis 2003 registrierten Patientinnen mit primärem Brustkrebs untersuchte – fanden sich die häufigsten Metastasenlokalisationen in den Knochen (47 %), der Lunge (29 %) und der Leber (35 %) (111). Die Lokalisation der Metastasierung bei Patientinnen der Studie PALOMA-2 ist somit ähnlich der Lokalisation der Metastasen der im TRM registrierten Patientinnen, jedoch waren prognostisch ungünstige Metastasen in der Leber in der Studie PALOMA-2 deutlich niedriger. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das in Deutschland 2005 eingeführte Mammografie-Screening sein, wodurch Brustkrebs in der Screening-Altersgruppe (50 bis 69 Jahre) frühzeitig entdeckt werden kann. Laut RKI erkrankten in der Screening-Altersgruppe zuletzt weniger Frauen an fortgeschrittenen Tumoren als vor Einführung des Screenings (110).

Ausschließlich an prognostisch günstigeren Knochenmetastasen waren in der Studie PALOMA-2 nur etwa jeweils 20 % der Patientinnen erkrankt (Palbociclib + Letrozol: 23,2 %; Placebo + Letrozol: 21,6 %). Dieser Anteil ist zwar geringer, als der im TRM angegebene Wert von 47 % (111), da jedoch der Großteil der Metastasierungen an zwei oder mehr Lokalisationen auftritt (61 % synchron [Metastasen, die bereits zum Zeitpunkt des Primärtumors vorhanden sind], 82 % metachron [Metastasen, die nach der Diagnose und/ oder Resektion des Primärtumors auftreten]) (111), erscheint ein Anteil von über 20 % ausschließlicher Knochenbeteiligung, wie in der Studie PALOMA-2, gegenüber 47 % Knochenmetastasen insgesamt in der Auswertung des TRM stimmig. Somit ist nachvollziehbar, dass in den Studien keine bevorzugte Auswahl an prognostisch günstigerer Metastasierung stattgefunden hat, sondern dass eine der Realität entsprechende Aufteilung vorliegt.

Die Resultate der Studien sind über alle Subgruppen hinweg konsistent. Es können keine effektmodifizierenden Einflüsse identifiziert werden, die auf signifikante Ungleichverteilungen innerhalb der Studien schließen lassen könnten.

Die Bedingungen, unter denen die Studienteilnehmerinnen die Behandlung laut Protokoll abbrechen konnten, entsprechen denen in der klinischen Versorgung, basierend auf den maßgeblichen Leitlinien für Therapieempfehlungen in dieser Indikation (20) bei Krankheitsprogression, symptomatischer Verschlechterung oder unakzeptabler Toxizität. Zusätzliche Möglichkeiten zum Abbruch lagen in der Entscheidungsfreiheit von Arzt oder Patientinnen, so wie es der klinischen Realität entspricht.

Da die Studienpopulationen die vorgesehene Zielpopulation abdecken, und gleichzeitig deren demografische und krankheitsspezifischen Charakteristika erfüllen, sieht der pharmazeutische Unternehmer die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gewährleistet an.

PALOMA-4

Die Studie PALOMA-4 wurde ausschließlich in Asien – dabei hauptsächlich in China – durchgeführt, weitere Zentren befanden sich in Singapur, Taiwan und Thailand. Aus diesem Grund ergeben sich bezüglich der Patientencharakteristika Unterschiede im Vergleich zur Studie PALOMA-2, vor allem im Erkrankungsalter der Patientinnen; das mediane Alter betrug in der Studie PALOMA-4 54 Jahre (29 bis 70 Jahre) und war somit niedriger als in der entsprechenden Patientenpopulation in der Studie PALOMA-2 (medianes Alter: 62 Jahre). Die in der Studie PALOMA-4 eingeschlossenen Patientinnen sind somit jünger als Brustkrebspatientinnen in Deutschland. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass in der Studie PALOMA-4 größtenteils Patientinnen aus China eingeschlossen wurden, bei welchen eine Brustkrebserkrankung tendenziell früher auftritt (im Alter von 40 bis 50 Jahren) (112) als in westlichen Ländern (mittleres Erkrankungsalter: 64 bis 65 Jahre) (110, 113).

Der Anteil an prognostisch ungünstigen viszeralen Metastasen war in der Studie PALOMA-4 geringfügig höher als in der Studie PALOMA-2 (PALOMA-2: 49,2 %; PALOMA-4: 55,6 %; jeweils gesamte ITT-Population), der Anteil an prognostisch günstigeren Knochenmetastasen war etwas niedriger als in der Studie PALOMA-2 (Palbociclib + Letrozol: 15,4 %; Placebo + Letrozol: 18,1 %). Somit fand in der Studie PALOMA-4 – wie auch in der Studie PALOMA-2 – keine bevorzugte Auswahl an Patientinnen mit prognostisch günstigerer Metastasierung statt.

Die Behandlung von Patienten in China richtet sich nach der Leitlinie der Chinese Society for Clinical Oncology (CSCO) (114) die – wie die deutsche S3-Leitlinie (20) – eine unter Berücksichtigung der Vortherapie stratifizierte endokrinbasierte Behandlung empfiehlt und somit ähnlich der Empfehlungen der deutschen Leitlinien ist. Die in der Studie PALOMA-4 erfolgte Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in der Erstlinie entspricht den in den Leitlinien genannten empfohlenen Therapieoptionen und spiegelt sich entsprechend im deutschen Behandlungsstandard wider. Die Resultate der Studie sind somit in Bezug auf die Behandlung der Patientinnen im vorliegenden AWG auf den deutschen Versorgungkontext übertragbar.

Aus Sicht des pU liefert die Studie PALOMA-2 die stärkste und aussagekräftigste Evidenz zu Palbociclib im vorliegenden AWG für den deutschen Versorgungskontext; die Ergebnisse der Studie PALOMA-4 sind in Bezug auf die Behandlung der Patientinnen auf den deutschen Versorgungkontext hinreichend übertragbar.

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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PALOMA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALOMA-4	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PALOMA-2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels Interactive Randomization Technology (IRT). Die Patientinnen wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den Behandlungsarm Palbociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach viszeralen Metastasen (ja vs. nein), nach dem krankheitsfreiem Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und nach der Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie vs. keine vorangegangene hormonelle Therapie). Patientinnen und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

Bei der Studie PALOMA-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, gruppenparallele Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT. Die Patientinnen wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1 : 1 in den Behandlungsarm Palbociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach viszeralen Metastasen (ja vs. nein), nach dem krankheitsfreien Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und nach der Art der vorangegangenen Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie vs. keine vorangegangene hormonelle Therapie). Patientinnen und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbididtät (PFS, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie)	Symptomatik	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
PALOMA-2	ja	ja	ja	ja	ja
PALOMA-4	ja	ja	ja	ja	ja
PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
– 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.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4-20: Operationalisierung Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
PALOMA-2	Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Definition: Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem die Patienten nachweislich am Leben waren, zensiert. Die Dauer des Gesamtüberleben ist der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunkts minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Datenanalyse: Datenschnitt für die Analysen zum Gesamtüberleben ist der Datenschnitt vom 15. November 2021 Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population: Die Analyse des Gesamtüberlebens bestand aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Sterberisikos zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Das mediane Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
PALOMA-4	Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Definition: Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem die Patienten nachweislich am Leben waren, zensiert. Die Dauer des Gesamtüberleben ist der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunkts minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Datenanalyse: Datenschnitt für die Analysen zum Gesamtüberleben ist der Datenschnitt vom 31. August 2020 Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population Die Analyse des Gesamtüberlebens bestand aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Sterberisikos zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Das mediane Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall	

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 4-21: 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
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	nein	nein	hoch
PALOMA-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention To Treat; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet und mit dem dazugehörigen 95%-KI dargestellt. Die Endpunkterheber und Patientinnen waren in beiden Studien verblindet. Die Analysen wurden anhand der ITT-Population durchgeführt.

Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren für die PALOMA-4. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde demnach für die Paloma-4 als niedrig bewertet.

Für die PALOMA-2 gibt es Hinweise auf informative Zensierung und nicht plausible Ergebnisse für die Subgruppen ECOG 0 und de novo metastasiert. Zum einen gibt es hohe LTFU-Werte und zum anderen ist das mediane Gesamtüberleben für die Kontrollgruppe innerhalb der ECOG 0 Gruppe so lang, dass dies jeder Evidenz widerspricht und damit nicht plausibel erscheint. Dies führt dazu, dass hier von einer hohen Verzerrung für das Gesamtüberleben der PALOMA-2 ausgegangen wird.

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 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Gesamtüberleben				
273/444 (61,5)	53,9 [49,8; 60,8]	132/222 (59,5)	51,2 [43,7; 58,9]	0,96 [0,78; 1,18]; 0,6755

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)
a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen

Zum Datenschnitt 15. November 2021 wurden 273 (61,5 %) Todesfälle im Palbociclib + Letrozol Behandlungsarm und 132 (59,5 %) Todesfälle in der Kontrollgruppe berichtet. Die Analyse des Gesamtüberleben zeigt in der Studie PALOMA-2 keinen signifikanten Vorteil (HR 95%-KI: 0,96 [0,78; 1,18]; p = 0,6755) zugunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol. Numerisch ist die mediane Überlebenszeit unter Palbociclib + Letrozol um ca. 3 Monate gegenüber dem Kontrollarm verlängert.

Für die PALOMA-2 gibt es Hinweise auf informative Zensierung und nicht plausible Ergebnisse für die Subgruppen ECOG 0 und de novo metastasiert. Zum einen gibt es hohe LTFU-Werte und zum anderen ist das mediane Gesamtüberleben für die Kontrollgruppe innerhalb der ECOG 0 Gruppe so lang, dass dies jeder Evidenz widerspricht und damit nicht plausibel erscheint. Das mediane Gesamtüberleben des Placebo + Letrozol Arms übertrifft mit 85,9 Monaten deutlich das mediane Überleben der Gesamtstudie von 51,2 Monaten. Auch beim LTFU fällt in dieser Subgruppe zum einen ein deutlich über dem Durchschnitt der Studie liegender Wert für den Kontrollarm auf, zum anderen eine unproportionale Verteilung zwischen dem Palbociclib-Arm und dem Kontrollarm (11,3 % versus 27,5 %). Ähnlich fragliche Ergebnisse liefert die Subgruppe der de novo metastasierten Patientinnen mit einer HR von 1,33, welches per se der bereits vorhandenen Evidenz aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-4 bzw. der Studie P-R REALITY-X widerspricht. In diesen Studien findet sich ein konsistenter und gleichgerichteter Effekt entgegengesetzt zur PALOMA-2. Betrachtet man die LTFU-Raten dieser Subgruppe, zeigt sich wie oben in der ECOG 0 Subgruppe eine hohe Disproportionalität zwischen Palbociclib-Arm und Kontrollarm (10,2 % versus 23,5 %), die zu einer hohen Verzerrung für das Gesamtüberleben der PALOMA-2 beiträgt. Aus klinischer Sicht erscheint eine HR zugunsten der Placebo + Letrozoltherapie ebenfalls unplausibel, da diese Patientenkohorte bei Erstdiagnose, nicht die die anderen beiden Subgruppen des krankheitsfreien Intervalls, keine vorangegangene Therapie in der (neo-)adjuvanten Situation für ihren fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs erhalten haben und damit keine sekundäre endokrine Resistenz vorliegt. Zahlreiche Studien belegen die bessere Prognose des

de novo metastasierten HR-positiven/ HER2-negativen Brustkrebs im Vergleich zu bereits vorbehandelten Patienten (115-119). Damit ist, in Zusammenschau mit vorliegender Evidenz, von einer insgesamt besseren Prognose der de novo metastasierten HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebspatientinnen auszugehen. Die insgesamt günstigere Ausgangsituation zeigt sich z. B. im medianen Überleben der PALOMA-4 Studie, in der diese Subgruppe die besten Ergebnisse aufweist.

Tabelle 4-23:Übersicht der Subgruppenergebnisse für das Gesamtüberleben aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-4, P-REALITY X)

PALOMA-1	PALOMA-2	PALOMA-4	P-REALITY -X
HR [95%-KI];	**HR[a] [95%-KI];**	**HR[a] [95%-KI];**	**HR [95%-KI];**
Gesamtüberleben – de novo metastasiert			
0,96 [0,57; 1,62]	1,33 [0,92; 1,92];	0,74 [0,35; 1,58];	0,68 [0,55; 0,84];

Quellen: (103, 108, 109, 120)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; P-REALITY X: Palbociclib REAlworld first-LIne comparaTive effectiveness studY eXtended

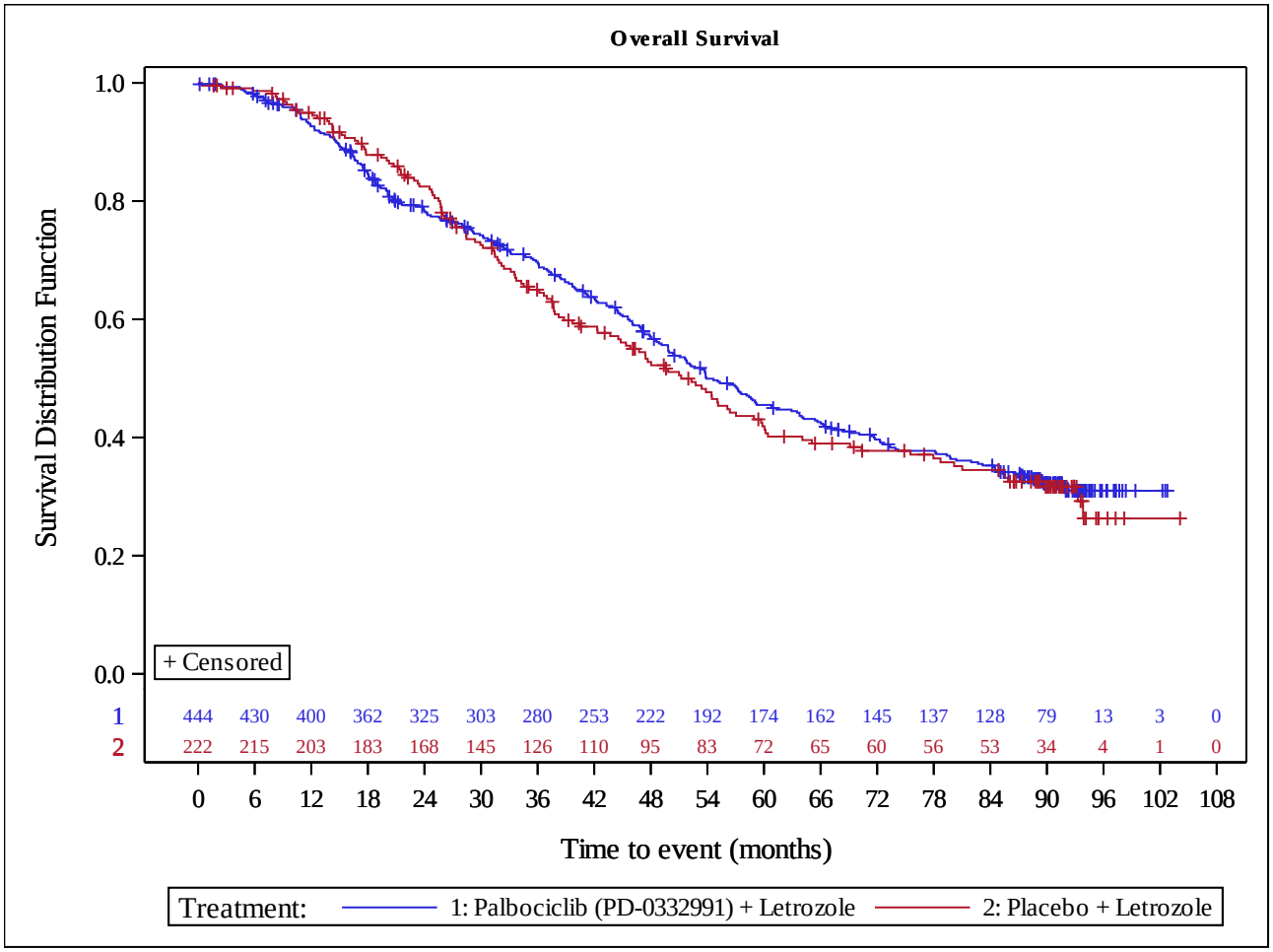


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population; Studie PALOMA-2)

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HRa [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Gesamtüberleben				
79/169 (46,7)	51,7 [43,0; NE]	86/171 (50,3)	51,5 [41,0; NE]	0,95 [0,70; 1,29]; 0,7300

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HRa [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109) a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht				

Zum Datenschnitt am 31. August 2020 wurden 79 (46,7 %) Todesfälle im Palbociclib + Letrozol Behandlungsarm und 86 (50,3 %) Todesfälle in der Kontrollgruppe berichtet. Die Analyse des Gesamtüberleben zeigt keinen signifikanten Unterschied (HR 95%-KI: 0,95 [0,70; 1,29]; p = 0,7300) zwischen der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol und Placebo + Letrozol.

Bei dieser Zwischenanalyse zur PALOMA-4 können keine Schlussfolgerungen zum Gesamtüberleben gezogen werden. Die Teilnehmer werden weiterhin beobachtet.

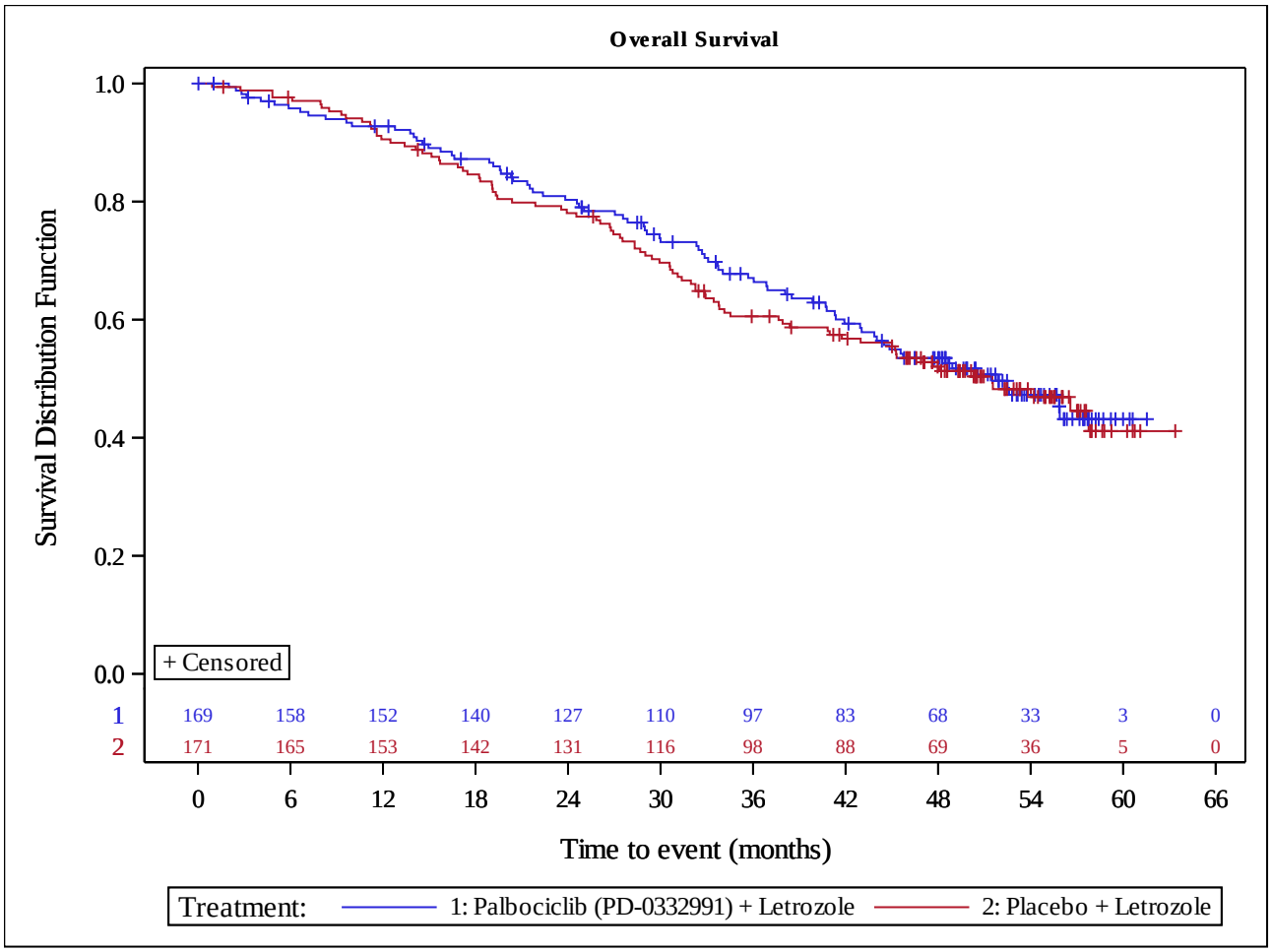


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population; Studie PALOMA-4)

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.

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunkts Gesamtüberleben sind in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Gesamtüberleben				
352/613 (57,4)	53,8 [49,8; 58,6]	218/393 (55,5)	51,5 [45,3; 56,6]	0,95 [0,80; 1,13]; 0,5889 Interaktionstest: 0,9876

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen

Das Ergebnis der Meta-Analyse der beiden klinischen Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zeigt beim Endpunkt Gesamtüberleben der ITT-Populationen keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Therapie mit Placebo + Letrozol (HR 95%-KI: 0,95 [0,80; 1,13]; p = 0,5889). Der p-Wert des Interaktionstest (p = 0,9876) zeigt, dass für das Ergebnis zum Gesamtüberleben keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den PALOMA-2 und PALOMA-4 Studien besteht.

Der nachfolgend dargestellte Forest-Plots dient zur veranschaulichen der Ergebnisse.

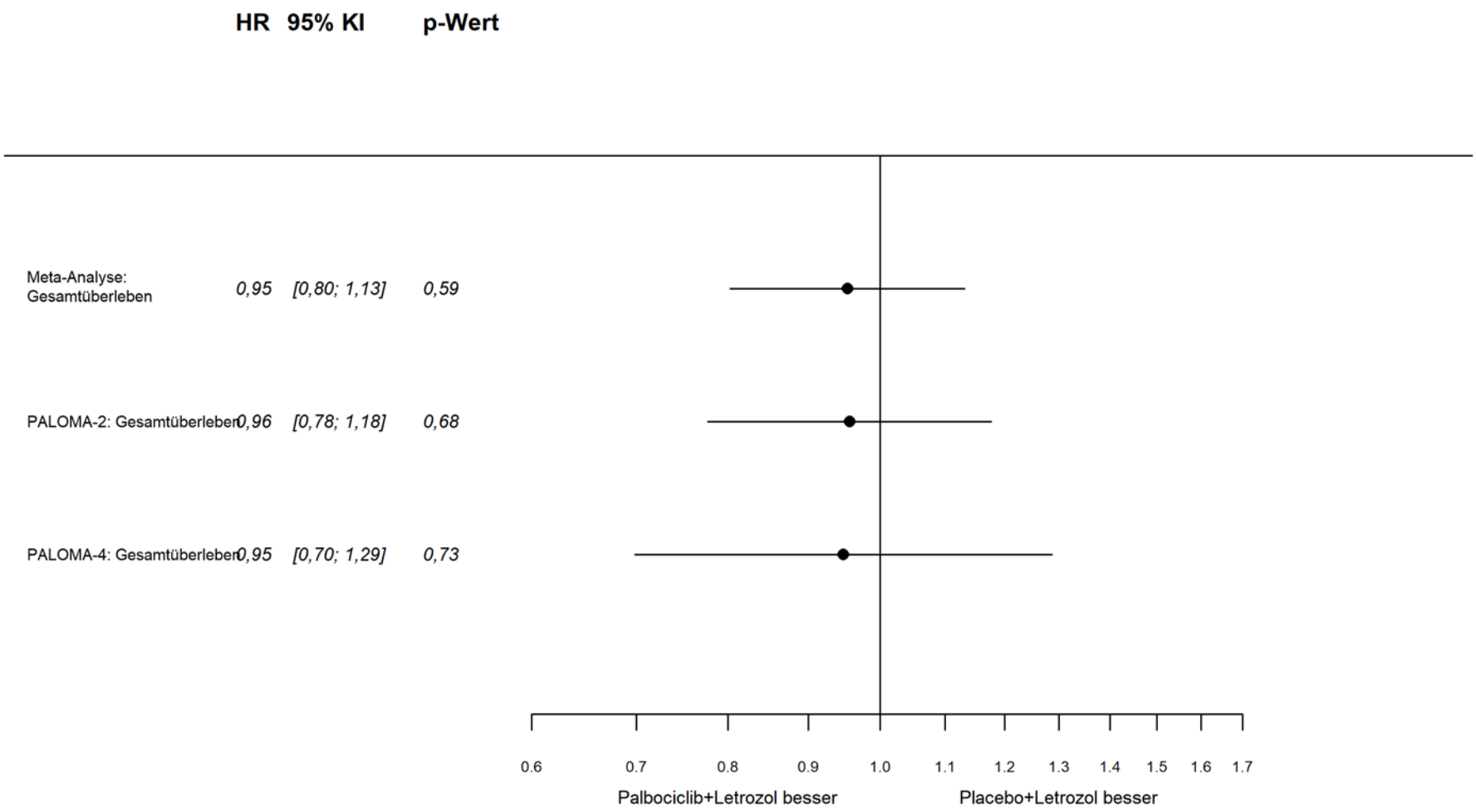


Abbildung 4-5: Forestplot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

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 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
PALOMA-2	Das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie. Definition: Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Das PFS von Patientinnen, bei denen bekannt war, dass sie noch am Leben und progressionsfrei waren, wurde auf den Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung ohne Krankheitsprogression zensiert. Das PFS von Patientinnen, die bei Baseline keine adäquate Krankeitsbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Das PFS von Patientinnen, die keine Krankheitsbeurteilung während der Studie aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, außer wenn sie vor der ersten geplanten Beurteilung verstorben waren. Zudem wurde das PFS von Patientinnen, die vor der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod eine neue antineoplastische Behandlung starteten, zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung ohne Progression vor Start der neuen Therapie zensiert. Das PFS wurde vom Prüfarzt anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt. Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Datenanalyse: Datenschnitt für die Analyse des PFS ist der 31. Mai 2017 Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population: Das PFS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Das HR des PFS und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des Risikos für einen Progress zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Studie	Operationalisierung
PALOMA-4	Das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie. Definition: Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Das PFS von Patientinnen, bei denen bekannt war, dass sie noch am Leben und progressionsfrei waren, wurde auf den Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung ohne Krankheitsprogression zensiert. Das PFS von Patientinnen, die bei Baseline keine adäquate Krankeitsbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Das PFS von Patientinnen, die keine Krankheitsbeurteilung während der Studie aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, außer wenn diese innerhalb eines akzeptalen Zeitraums verstorben waren. Zudem wurde das PFS von Patientinnen, die vor der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod eine neue antineoplastische Behandlung starteten, zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung ohne Progression vor Start der neuen Therapie zensiert. Das PFS von Patientinnen, die vor Krankheitsprogression oder Tod von der Studie ausgeschlossen wurden (Zustimmung Studienteilnahme zurückzogen, Lost to follow-up …), wurden zum Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung ohne Progression zensiert. Das PFS von Patientinnen mit dokumentiertem Fortschreiten der Erkrankung oder Tod nach einem inakzeptabel langen Intervall (> 2 aufeinanderfolgende Beurteilungen) seit der letzten Tumorbeurteilung, wurden zum Zeitpunkt der letzten objektiven Beurteilung, die kein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert, zensiert. Das PFS wurde vom Prüfarzt anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt. Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Datenanalyse: Datenschnitt für die Analyse des PFS ist der 31. August 2020 Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population: Das PFS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Das HR des PFS und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des Risikos für einen Progress zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt

PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALOMA-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention To Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des PFS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des PFS und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des Risikos für einen Progress zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt PFS nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 als niedrig eingestuft.

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 4-28: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)				
245/444 (55,2)	27,6 [22,4; 30,3]	160/222 (72,1)	14,5 [12,3; 17,1]	0,56 [0,46; 0,69]; < 0,0001
Progressionsfreies Überleben (BICR)				
193/444 (43,5)	35,7 [27,7; 38,9]	118/222 (53,2)	19,5 [16,6; 26,6]	0,61 [0,49; 0,77]; < 0,0001

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

BICR: unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen

Die Analyse des PFS (Prüfarzt) zeigt statistisch signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (HR 95%-KI: 0,56 [0,46; 0,69]; p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zu einem Progress verlängert sich durch die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol um mehr als ein Jahr, das Risiko für einen Progress wird nahezu halbiert.

Als supportive-Analyse wurde die Beurteilung des Tumoransprechen durch ein unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (BICR) anhand einheitlicher und etablierter Bildgebungskriterien (RECIST Version 1.1) bewertet.

Auch in dieser Analyse zeigt sich für den Behandlungsarm mit Palbociclib + Letrozol eine deutlich verlängerte Zeit bis zum Progress oder Tod im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Letrozol. Die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod unter Palbociclib + Letrozol beträgt 35,7 Monate und unter Placebo + Letrozol 19,5 Monate.

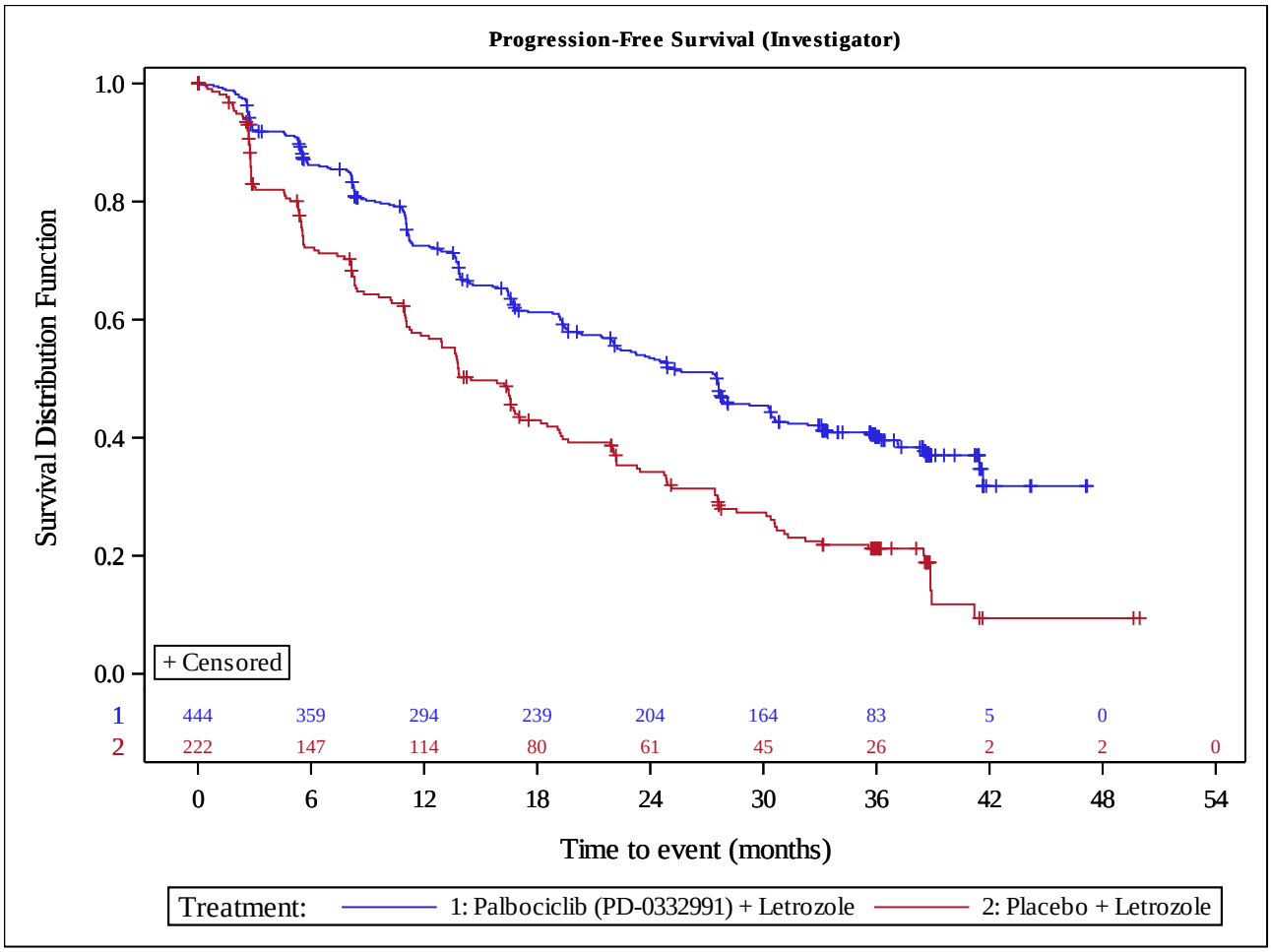


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population; Studie PALOMA-2)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)				
116/169 (68,6)	21,5 [16,6; 24,9]	142/171 (83,0)	13,9 [13,7; 16,6]	0,68 [0,53; 0,87]; 0,0018
Progressionsfreies Überleben (BICR)				
102/169 (60,4)	21,6 [16,6; 30,4]	96/171 (56,1)	16,4 [13,8; 22,2]	0,86 [0,65; 1,14]; 0,2956

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109) a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). BICR: unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen				

Auch in der Studie PALOMA-4 zeigt die Analyse des PFS (Prüfarzt) einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (HR 95%-KI: 0,68 [0,53; 0,87]; p = 0,0018). Die mediane Zeit bis zu einem Progress verlängert sich durch die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol um mehr als 6 Monate.

Als supportive Analyse wurde die Beurteilung des Tumoransprechen durch ein BICR anhand einheitlicher und etablierter Bildgebungskriterien (RECIST Version 1.1) bewertet.

Auch in dieser Analyse zeigt sich für den Behandlungsarm mit Palbociclib + Letrozol eine deutlich verlängerte Zeit bis zum Progress oder Tod im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Letrozol. Die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod unter Palbociclib + Letrozol beträgt 21,6 Monate und unter Placebo + Letrozol 16,4 Monate.

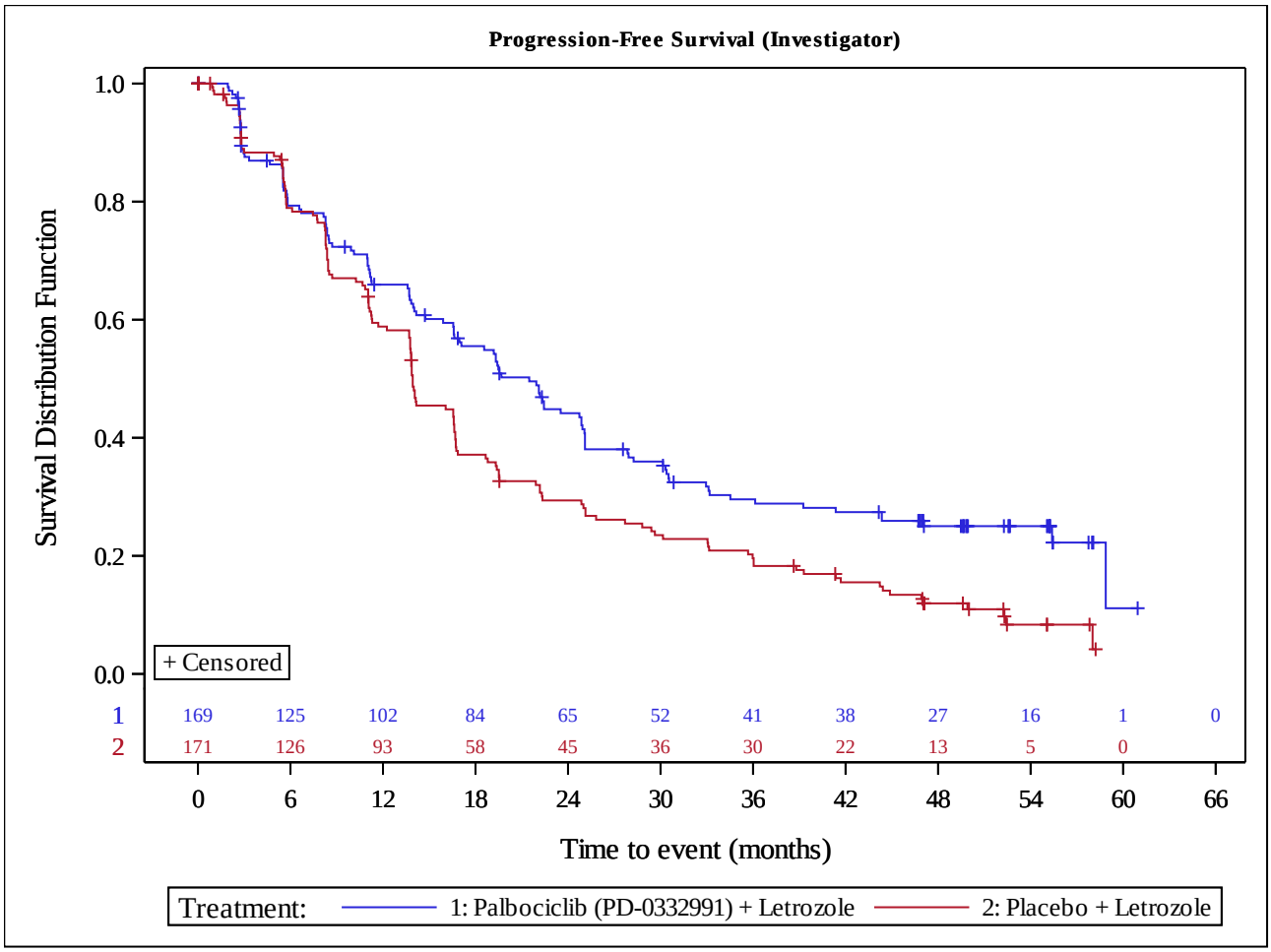


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population; Studie (PALOMA-4)

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.

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunkts PFS sind in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)				
361/613 (58,9)	24,9 [22,0; 27,6]	302/393 (76,8)	13,9 [13,7; 16,6]	0,61 [0,52; 0,71]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,2666
Progressionsfreies Überleben (BICR)				
295/613 (48,1)	30,4 [24,9; 35,8]	214/393 (54,5)	16,9 [15,0; 22,2]	0,70 [0,59; 0,84]; 0,0001 Interaktionstest: 0,0774

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

BICR: unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen

Das Ergebnis der Meta-Analyse der beiden RCT PALOMA-2 und PALOMA-4 zeigt beim Endpunkt PFS (Prüfarzt) der ITT-Populationen einen statistisch signifikanten Unterschied (HR 95%-KI: 0,61 [0,52; 0,71]; p < 0,0001) zugunsten von Palbociclib + Letrozol. Der p-Wert des Interaktionstest (p = 0,2666) zeigt, dass für das Ergebnis zum PFS keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den PALOMA-2 und PALOMA-4 Studien besteht. Die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod unter Palbociclib + Letrozol beträgt 24,9 Monate und unter Placebo + Letrozol 13,9 Monate und verlängert sich durch die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol um fast ein Jahr, das Risiko für einen Progress reduziert sich um fast 40 %.

Der nachfolgend dargestellte Forest-Plot dient zur Veranschaulichung der Ergebnisse.

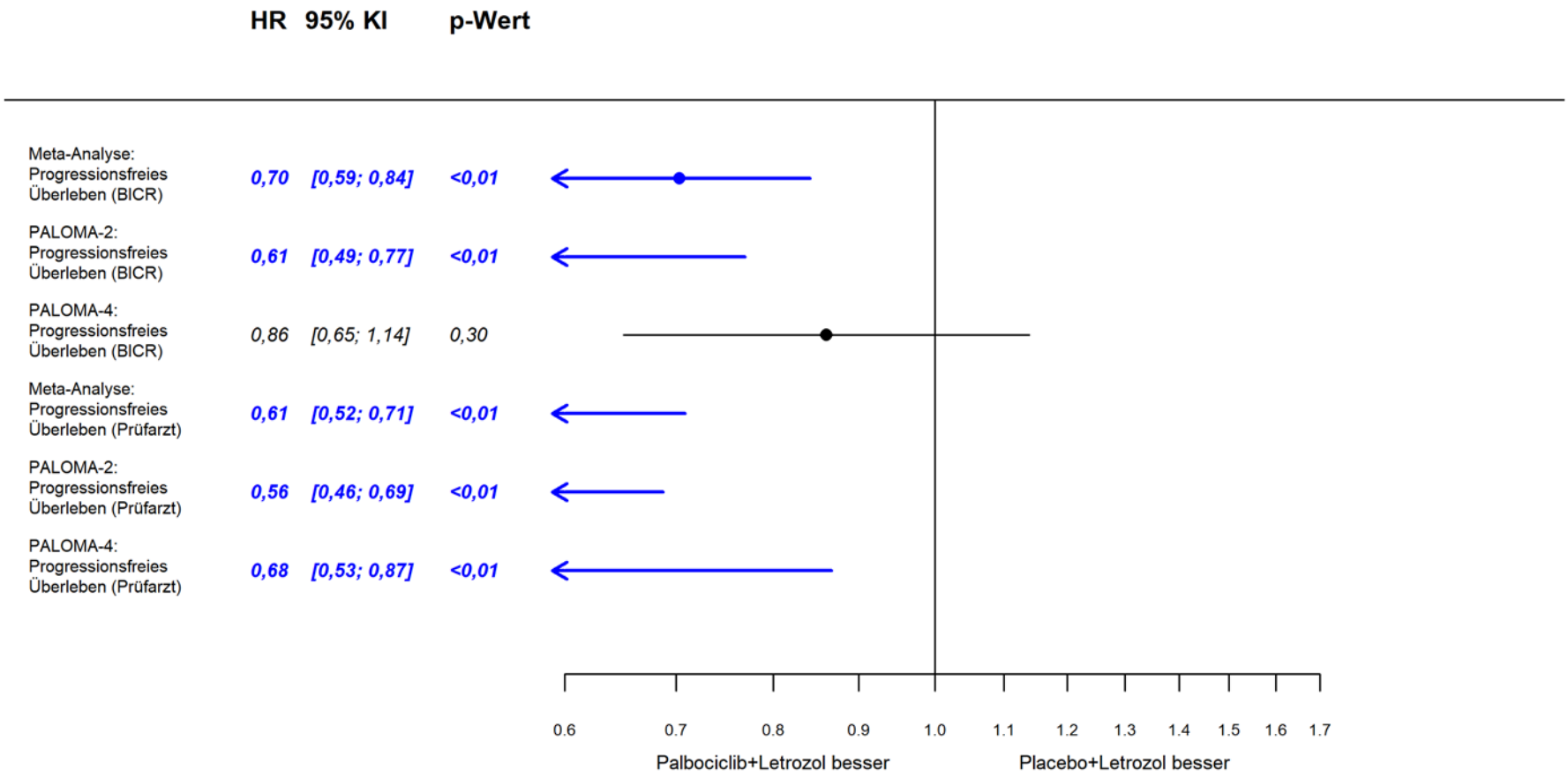


Abbildung 4-8: Forestplot für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
PALOMA-2	Definition: Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die erste nachfolgende Chemotherapie bestand aus einem der folgenden Chemotherapeutika: • Capecitabine • Carboplatin • Cisplatin • Cyclophosphamide • Cyclophosphamide Monohydrate • Cyclophosphamide; Doxorubicin Hydrochloride • Cytarabine • Docetaxel • Doxorubicin • Doxorubicin Hydrochloride • Epirubicin • Epirubicin Hydrochloride • Eribulin • Eribulin Mesilate • Etoposide • Fluorouracil • Fluorouracil; Folinic Acid; Oxaliplatin;Gemcitabine • Gemcitabine Hydrochloride • Gimeracil; Oteracil Potasium; Tegafur;Irinotecan • Ixabepilone • Liposomal DoxorubicinLiposomal Doxorubicin Hydrochloride • Lomustine • Methotrexate • Mitomycin • Mitoxantrone • Paclitaxel • Paclitaxel Albumin • Pegylated Liposomal Doxorubicin • Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride • Tegafur • Vincristine • Vinorelbine • Vinorelbine Tartrate

	Die Dauer der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war der Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie, des Todes oder des Zensierungszeitpunkts minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Zensiert wurde bei Studienabbruch oder zum Zeitpunkt an dem bekannt war, dass die Patientin am Leben war. Datenanalyse: Datenschnitt für die Analysen der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist der 15. November 2021 Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population: Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des Risikos, nachfolgend eine Chemotherapie zu bekommen zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
PALOMA-4	Definition: Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die erste nachfolgende Chemotherapie bestand aus einem der folgenden Chemotherapeutika: • Capecitabine • Carboplatin • Cisplatin • Cyclophosphamide • Cyclophosphamide Monohydrate • Cyclophosphamide; Doxorubicin Hydrochloride • Cytarabine • Docetaxel • Doxorubicin • Doxorubicin Hydrochloride • Epirubicin • Epirubicin Hydrochloride • Eribulin • Eribulin Mesilate • Etoposide • Fluorouracil • Fluorouracil; Folinic Acid; Oxaliplatin; • Gemcitabine • Gemcitabine Hydrochloride • Gimeracil; Oteracil Potasium; Tegafur; • Irinotecan • Ixabepilone • Liposomal Doxorubicin • Liposomal Doxorubicin Hydrochloride • Lomustine

	• Methotrexate • Mitomycin • Mitoxantrone • Paclitaxel • Paclitaxel Albumin • Pegylated Liposomal Doxorubicin • Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride • Tegafur • Vincristine • Vinorelbine • Vinorelbine Tartrate Die Dauer der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war der Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie, des Todes oder des Zensierungszeitpunkts minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Zensiert wurde bei Studienabbruch oder zum Zeitpunkt an dem bekannt war, dass die Patientin am Leben war. Datenanalyse: Datenschnitt für die Analysen der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist der 31.August 2020 Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population: Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des Risikos, nachfolgend eine Chemotherapie zu bekommen zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI:Konfidenzintervall	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALOMA-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des Risikos, nachfolgend eine Chemotherapie zu bekommen zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für diesen Endpunkt nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 als niedrig eingestuft.

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 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie				
315/444 (70,9)	38,1 [34,1; 42,2]	176/222 (79,3)	29,8 [24,7; 34,8]	0,73 [0,61; 0,88]; 0,0008

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen

In der Studie PALOMA-2 wurden 315 (70,9 %) der Patientinnen mit Palbociclib + Letrozol und 176 (79,3 %) der Patientinnen mit Placebo + Letrozol, die nach Erhalt der Studienmedikation einen Progress erlitten und im Anschluss mit einer systemischen Therapie therapiert wurden, mit einer Chemotherapie behandelt.

Die Analyse der Studie PALOMA-2 für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigt statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol. Das HR [95%-KI] liegt in der stratifizierten Analyse bei 0,73 [0,61; 0,88], der p-Wert liegt bei 0,0008. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist im Behandlungsarm mit Palbociclib + Letrozol mit 38,1 Monaten um mehr als 8 Monate länger als im Vergleichsarm (29,8 Monate). Das Risiko für eine nachfolgende Chemotherapie reduziert sich durch die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol um 27 %.

Tabelle 4-34: Erste Folgetherapie: Jegliche systemischen Behandlungen (PALOMA-2)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
Patienten mit mindestens einer Therapie	322/444 (72,5)	190/222 (85,6)
Chemotherapie		
CAPECITABINE	36/444 (8,1)	17/222 (7,7)
PACLITAXEL	28/444 (6,3)	17/222 (7,7)
CYCLOPHOSPHAMIDE	9/444 (2,0)	8/222 (3,6)
DOXORUBICIN	6/444 (1,4)	6/222 (2,7)
CARBOPLATIN	5/444 (1,1)	2/222 (0,9)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
DOCETAXEL	4/444 (0,9)	4/222 (1,8)
PACLITAXEL ALBUMIN	4/444 (0,9)	2/222 (0,9)
EPIRUBICIN	4/444 (0,9)	1/222 (0,5)
FLUOROURACIL	3/444 (0,7)	2/222 (0,9)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
VINORELBINE	2/444 (0,5)	2/222 (0,9)
GEMCITABINE	2/444 (0,5)	1/222 (0,5)
ERIBULIN	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
METHOTREXATE	1/444 (0,2)	2/222 (0,9)
ETOPOSIDE	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
GIMERACIL;OTERACIL POTASSIUM;TEGAFUR	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
MITOMYCIN	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
MITOXANTRONE	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
TEGAFUR	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Endokrine Therapie		
FULVESTRANT	91/444 (20,5)	55/222 (24,8)
LETROZOLE	57/444 (12,8)	26/222 (11,7)
EXEMESTANE	50/444 (11,3)	40/222 (18,0)
TAMOXIFEN	11/444 (2,5)	6/222 (2,7)
TAMOXIFEN CITRATE	7/444 (1,6)	1/222 (0,5)
AMCENESTRANT	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
ANASTROZOLE	1/444 (0,2)	2/222 (0,9)
MEDROXYPROGESTERONE ACETATE	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Zielgerichtete Therapie		
EVEROLIMUS	33/444 (7,4)	31/222 (14,0)
PALBOCICLIB	18/444 (4,1)	18/222 (8,1)
ABEMACICLIB	2/444 (0,5)	1/222 (0,5)
TRASTUZUMAB	1/444 (0,2)	2/222 (0,9)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
ALISERTIB	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
TASELISIB	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
VELIPARIB	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
PERTUZUMAB	0/444 (0,0)	2/222 (0,9)
Andere antineoplastische Wirkstoffe		
BEVACIZUMAB	3/444 (0,7)	2/222 (0,9)
ATEZOLIZUMAB	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
ENTINOSTAT	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
IPATASERTIB	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
LUCITANIB	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
NIROGACESTAT	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
PAZOPANIB	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
VENETOCLAX	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
XENTUZUMAB	0/444 (0,0)	2/222 (0,9)
Sonstige		
BLINDED THERAPY	9/444 (2,0)	11/222 (5,0)
INVESTIGATIONAL DRUG	7/444 (1,6)	5/222 (2,3)
TOREMIFENE CITRATE	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
MEGESTROL	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
ZOLEDRONIC ACID	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
ZOLEDRONIC ACID MONOHYDRATE	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
BUPARLISIB	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
PLACEBO	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)
n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen

Tabelle 4-35: Erste Folgetherapie: Chemotherapien (PALOMA-2)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
Patienten mit mindestens einer Therapie	221/444 (49,8)	134/222 (60,4)
Chemotherapie		
CAPECITABINE	98/444 (22,1)	70/222 (31,5)
PACLITAXEL	60/444 (13,5)	36/222 (16,2)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
CYCLOPHOSPHAMIDE	15/444 (3,4)	12/222 (5,4)
DOXORUBICIN	8/444 (1,8)	7/222 (3,2)
DOCETAXEL	8/444 (1,8)	5/222 (2,3)
PACLITAXEL ALBUMIN	7/444 (1,6)	4/222 (1,8)
CARBOPLATIN	6/444 (1,4)	3/222 (1,4)
VINORELBINE	6/444 (1,4)	2/222 (0,9)
FLUOROURACIL	5/444 (1,1)	4/222 (1,8)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	5/444 (1,1)	0/222 (0,0)
EPIRUBICIN	4/444 (0,9)	4/222 (1,8)
ERIBULIN	4/444 (0,9)	0/222 (0,0)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN	4/444 (0,9)	0/222 (0,0)
PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	4/444 (0,9)	0/222 (0,0)
GEMCITABINE	3/444 (0,7)	2/222 (0,9)
VINORELBINE TARTRATE	3/444 (0,7)	1/222 (0,5)
METHOTREXATE	2/444 (0,5)	3/222 (1,4)
GIMERACIL;OTERACIL POTASSIUM;TEGAFUR	2/444 (0,5)	1/222 (0,5)
MITOMYCIN	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
MITOXANTRONE	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
CISPLATIN	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
CYCLOPHOSPHAMIDE MONOHYDRATE	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
CYTARABINE	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
ETOPOSIDE	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
TEGAFUR	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)
n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen

Die Patientinnen erhielten in beiden Behandlungsarmen häufig als erste nachfolgende Therapie eine endokrine Therapie nach einem Progress (Fulvestrant [20,5 % im Palbociclib-Arm, 24,8 % im Placebo-Arm], Exemestan [11,3 % im Palbociclib-Arm, 18,0 % im Placebo-Arm], Letrozol

[12,8 % im Palbociclib-Arm, 11,7 % im Placebo-Arm]), dies entspricht auch den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinie (20). Gemäß S3-Leitlinie wird die endokrine Therapie bei Patientinnen – sofern sie darauf ansprechen – bis zur Progression durchgeführt, erst dann gilt der Einsatz alternativer endokriner Substanzen als indiziert und gerechtfertigt. Nachdem alle verfügbaren endokrinen Behandlungsmaßnahmen ausgeschöpft wurden oder die Patientin nicht auf die endokrine Therapie anspricht, sollte die weitere Therapie unter Einsatz von Zytostatika erfolgen (20). In der Studie PALOMA-2 waren die am häufigsten als erste Chemotherapie eingesetzten Chemotherapien Capecitabin (22,1 % im Palbociclib-Arm, 31,5 % im Placebo-Arm) und Paclitaxel (13,5 % im Palbociclib-Arm, 16,2 % im Placebo-Arm).

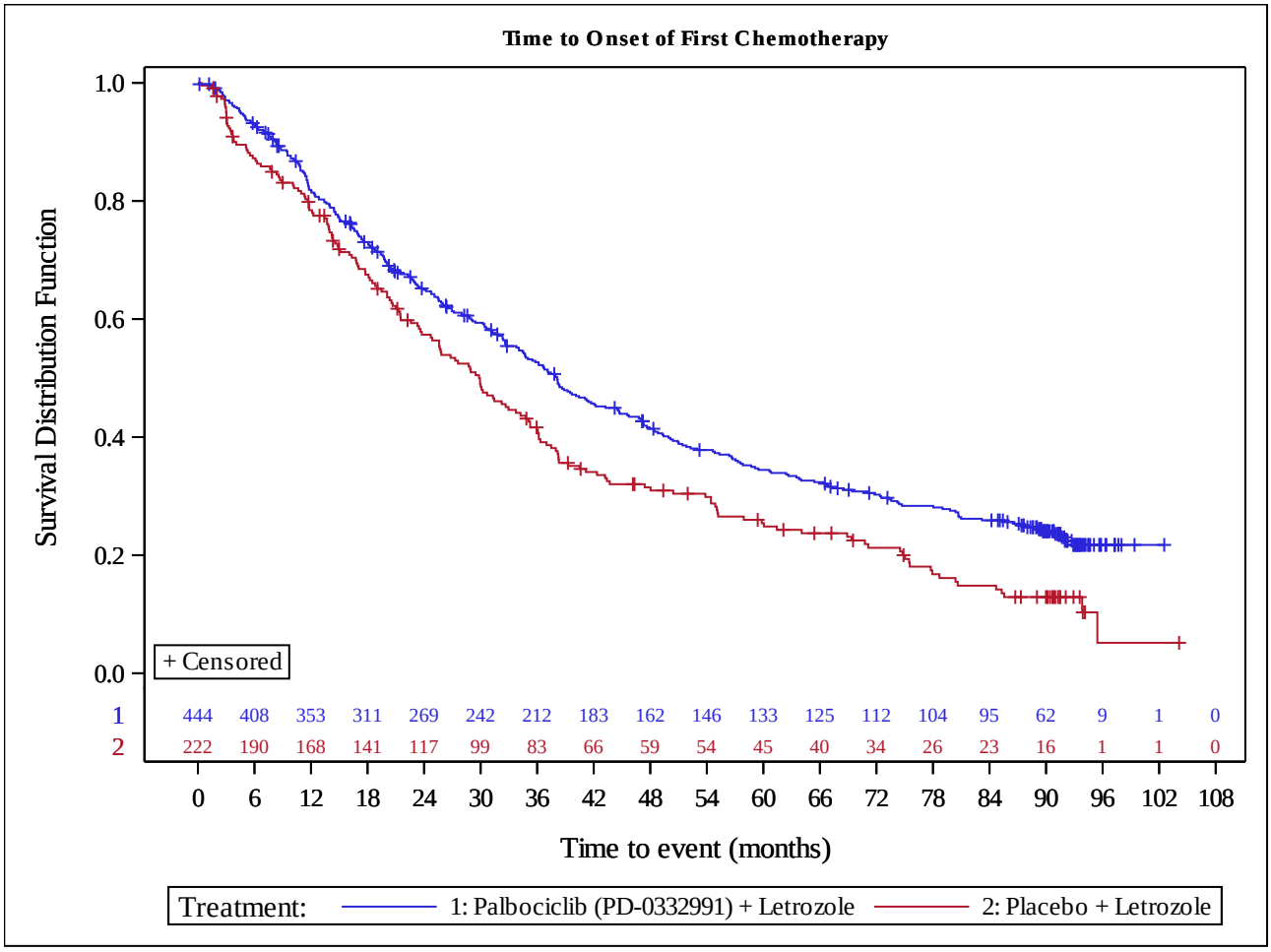


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population; Studie PALOMA-2)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie				
105/169 (62,1)	31,0 [24,6; 39,9]	125/171 (73,1)	22,4 [18,0; 26,8]	0,74 [0,57; 0,96]; 0,0234

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen

In der Studie PALOMA-4 wurden 105 (62,1 %) der Patientinnen mit Palbociclib + Letrozol und 125 (73,1 %) der Patientinnen mit Placebo + Letrozol, die nach Erhalt der Studienmedikation einen Progress erlitten und im Anschluss mit einer systemischen Therapie therapiert wurden, mit einer Chemotherapie behandelt.

Die Analyse der Studie PALOMA-4 für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigt statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol. Das HR [95%-KI] liegt in der stratifizierten Analyse bei 0,74 [0,57; 0,96], der p-Wert liegt bei 0,0234. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist im Behandlungsarm mit Palbociclib + Letrozol mit 31,0 Monaten um mehr als 8 Monate länger als im Vergleichsarm (22,4 Monate). Das Risiko für eine nachfolgende Chemotherapie reduziert sich durch die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol um 26 %.

Tabelle 4-37: Erste Folgetherapie: Jegliche systemischen Behandlungen (PALOMA-4)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
Patienten mit mindestens einer Therapie	85/169 (50,3)	116/171 (67,8)
Chemotherapie		
CAPECITABINE	24/169 (14,2)	22/171 (12,9)
DOCETAXEL	12/169 (7,1)	16/171 (9,4)
PACLITAXEL	8/169 (4,7)	7/171 (4,1)
CYCLOPHOSPHAMIDE	3/169 (1,8)	4/171 (2,3)
VINORELBINE	3/169 (1,8)	4/171 (2,3)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
PACLITAXEL LIPOSOME	2/169 (1,2)	2/171 (1,2)
CISPLATIN	2/169 (1,2)	1/171 (0,6)
XELODA	1/169 (0,6)	6/171 (3,5)
EPIRUBICIN	1/169 (0,6)	3/171 (1,8)
GEMCITABINE	1/169 (0,6)	3/171 (1,8)
DOXORUBICIN	1/169 (0,6)	2/171 (1,2)
PIRARUBICIN	1/169 (0,6)	2/171 (1,2)
NEDAPLATIN	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
TEGAFUR	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
CIS-PLATINUM	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
CISPLATIN;DOCETAXEL	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
INTAXEL [PACLITAXEL]	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
IRINOTECAN	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
LOBAPLATIN	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
NAVELBINE	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
PACLITAXEL ALBUMIN	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
VINORELBINE TARTRATE	0/169 (0,0)	4/171 (2,3)
5 FU	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
ABRAXANE	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
ADRIBLASTINA	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
CARBOPLATIN	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
CISPLATIN;PACLITAXEL	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
DOCETAXEL LIPOSOME	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
ENDOXAN [CYCLOPHOSPHAMIDE]	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
ETOPOSIDE	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
FLUOROURACIL	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
PARAPLATIN	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
Endokrine Therapie		
EXEMESTANE	10/169 (5,9)	15/171 (8,8)
FULVESTRANT	7/169 (4,1)	15/171 (8,8)
LETROZOLE	5/169 (3,0)	9/171 (5,3)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
TAMOXIFEN	3/169 (1,8)	2/171 (1,2)
ANASTROZOLE	2/169 (1,2)	0/171 (0,0)
FASLODEX	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
TAMOXIFEN CITRATE	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
AROMASIN	0/169 (0,0)	3/171 (1,8)
FULVESTRANT INJECTION	0/169 (0,0)	3/171 (1,8)
FARLUTAL	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
FEMARA	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
LETROZOL	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
Zielgerichtete Therapie		
TRASTUZUMAB	2/169 (1,2)	0/171 (0,0)
EVEROLIMUS	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
AFINITOR	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
PALBOCICLIB	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
Andere antineoplastische Wirkstoffe		
CHIDAMIDE	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
Sonstige		
TOREMIFENE	5/169 (3,0)	3/171 (1,8)
BLINDED THERAPY	2/169 (1,2)	4/171 (2,3)
HERBAL PREPARATION	1/169 (0,6)	4/171 (2,3)
CIMETIDINE	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
DENOSUMAB	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
DEXRAZOXANE HYDROCHLORIDE	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
ESOMEPRAZOLE SODIUM	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
THYMOPENTIN	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
ZOLEDRONIC ACID	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
MONOSIALOTETRAHEXOSYL GANGLIOSIDE SODIUM	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
RIBONUCLEIC ACID II	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
BICALUTAMIDE	0/169 (0,0)	2/171 (1,2)
INVESTIGATIONAL DRUG	0/169 (0,0)	2/171 (1,2)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
DISODIUM CANTHARIDINATE	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
OXYCODONE	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109) n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen		

Tabelle 4-38: Erste Folgetherapie: Chemotherapien (PALOMA-4)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
Patienten mit mindestens einer Therapie	67/169 (39,6)	90/171 (52,6)
Chemotherapie		
CAPECITABINE	35/169 (20,7)	35/171 (20,5)
DOCETAXEL	14/169 (8,3)	22/171 (12,9)
PACLITAXEL	10/169 (5,9)	10/171 (5,8)
CYCLOPHOSPHAMIDE	5/169 (3,0)	5/171 (2,9)
VINORELBINE	4/169 (2,4)	4/171 (2,3)
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
XELODA	2/169 (1,2)	9/171 (5,3)
PACLITAXEL LIPOSOME	2/169 (1,2)	4/171 (2,3)
GEMCITABINE	2/169 (1,2)	3/171 (1,8)
DOXORUBICIN	2/169 (1,2)	2/171 (1,2)
CISPLATIN	2/169 (1,2)	1/171 (0,6)
EPIRUBICIN	1/169 (0,6)	3/171 (1,8)
NAVELBINE	1/169 (0,6)	3/171 (1,8)
PIRARUBICIN	1/169 (0,6)	2/171 (1,2)
ENDOXAN [CYCLOPHOSPHAMIDE]	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
FLUOROURACIL	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
LOBAPLATIN	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
NEDAPLATIN	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
PACLITAXEL ALBUMIN	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
TEGAFUR	1/169 (0,6)	1/171 (0,6)
CIS-PLATINUM	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
CISPLATIN;DOCETAXEL	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
GEMCITABINE;PACLITAXEL	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)

Name der Therapie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%)**	**Placebo+Letrozol n/N (%)**
INTAXEL [PACLITAXEL]	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
IRINOTECAN	1/169 (0,6)	0/171 (0,0)
VINORELBINE TARTRATE	0/169 (0,0)	4/171 (2,3)
5 FU	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
ABRAXANE	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
ADRIBLASTINA	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
CARBOPLATIN	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
CISPLATIN;PACLITAXEL	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
DOCETAXEL LIPOSOME	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
ETOPOSIDE	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
PARAPLATIN	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
VINORELBINE BITARTRATE	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109) n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen		

Die Patientinnen der PALOMA-4 Studie erhielten in beiden Behandlungsarmen häufig als erste nachfolgende Therapie eine endokrine Therapie nach einem Progress (Fulvestrant [4,1 % im Palbociclib-Arm, 8,8 % im Placebo-Arm], Exemestan [5,9 % im Palbociclib-Arm, 8,8 % im Placebo-Arm], Letrozol [3,0 % im Palbociclib-Arm, 5,3 % im Placebo-Arm]). In der Studie PALOMA-4 waren die am häufigsten als erste Chemotherapie eingesetzten Chemotherapien Capecitabin (20,7 % im Palbociclib-Arm, 20,5 % im Placebo-Arm) und Docetaxel (8,3 % im Palbociclib-Arm, 12,9 % im Placebo-Arm).

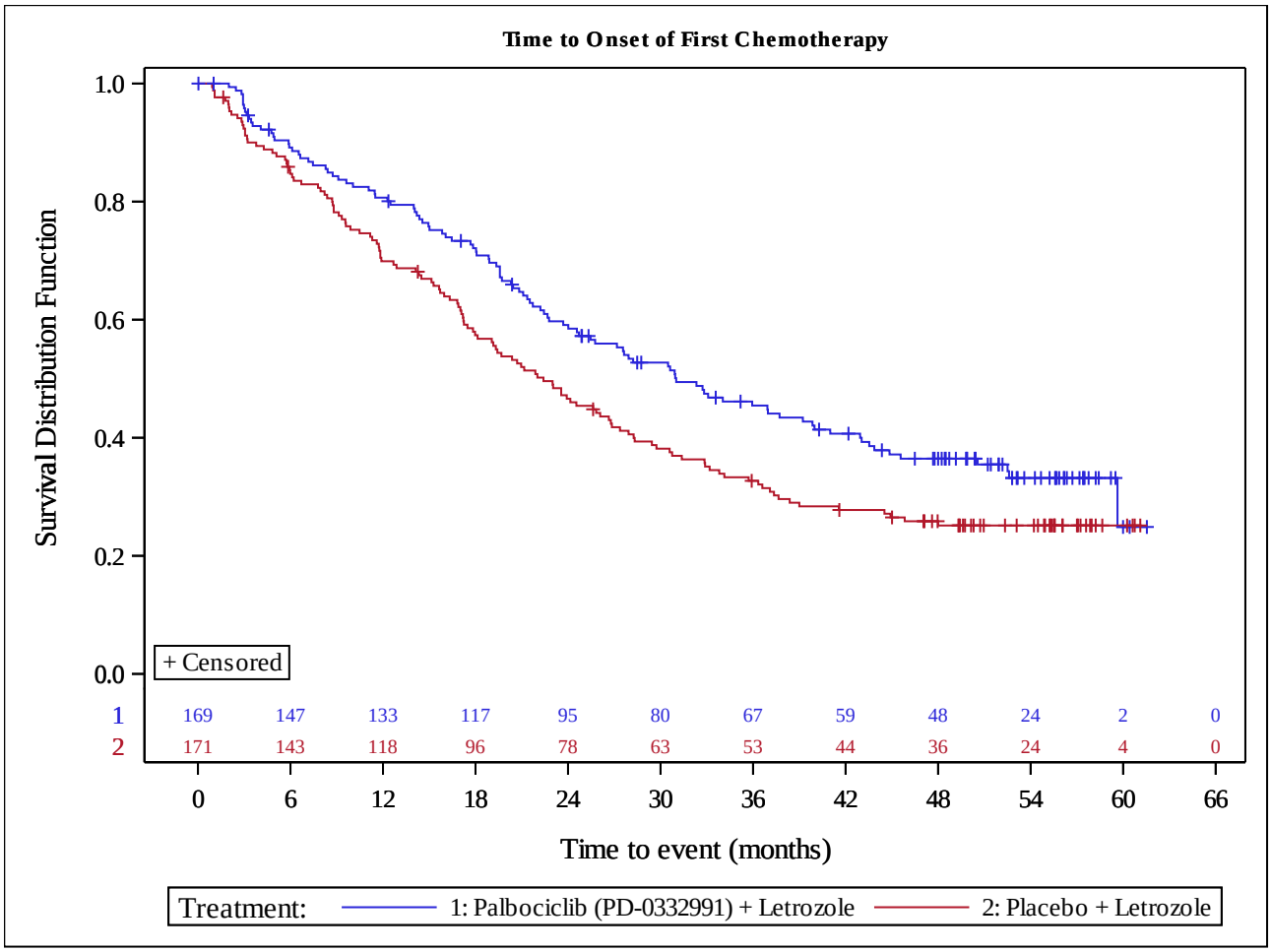


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertendem Wirkstoff (ITT-Population, PALOMA-4)

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.

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sind in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie				
420/613 (68,5)	36,7 [32,6; 39,7]	301/393 (76,6)	25,8 [22,6; 29,7]	0,73 [0,63; 0,85]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9888

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen

Das Ergebnis der Meta-Analse der beiden RCT PALOMA-2 und PALOMA-4 zeigt beim Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie der ITT-Populationen einen statistisch signifikanten Unterschied (HR 95%-KI: 0,73 [0,63; 0,85], $p < 0,0001$) zugunsten von Palbociclib + Letrozol. Der p-Wert des Interaktiontest ($p= 0,9888$) zeigt, dass für das Ergebnis Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen der PALOMA-2 und PALOMA-4 Studie besteht.

Der nachfolgend dargestellte Forest-Plot dient zur Veranschaulichung der Ergebnisse.

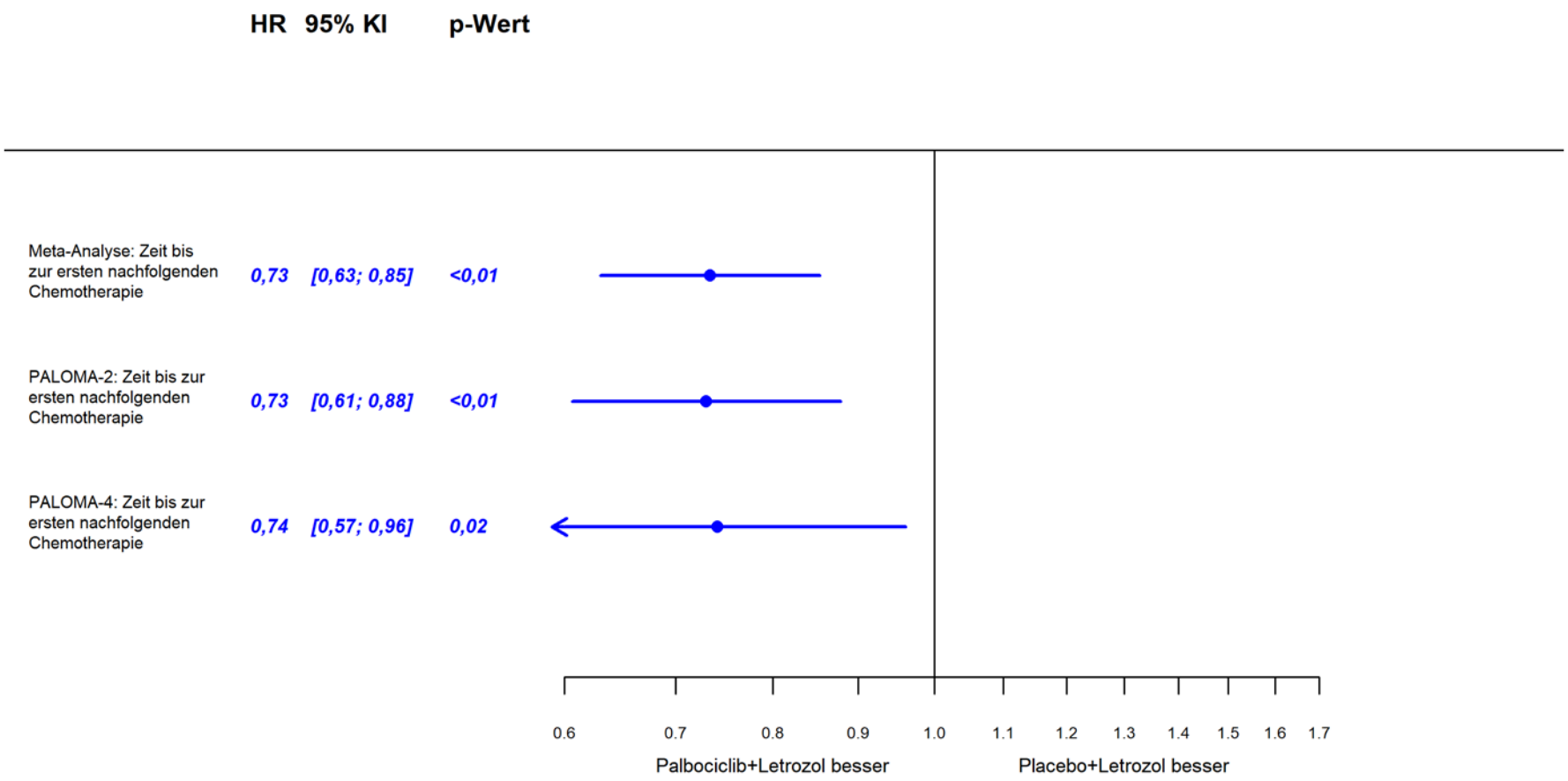


Abbildung 4-11: Forestplot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

Tabelle 4-40: Erste Folgetherapie: Jegliche systemischen Behandlungen (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Name der Therapie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%)**	**Placebo+Letrozol n/N (%)**
Patienten mit mindestens einer Therapie	407/613 (66,4)	306/393 (77,9)
Chemotherapie		
CAPECITABINE	60/613 (9,8)	39/393 (9,9)
PACLITAXEL	36/613 (5,9)	24/393 (6,1)
DOCETAXEL	16/613 (2,6)	20/393 (5,1)
CYCLOPHOSPHAMIDE	12/613 (2,0)	12/393 (3,1)
DOXORUBICIN	7/613 (1,1)	8/393 (2,0)
VINORELBINE	5/613 (0,8)	6/393 (1,5)
EPIRUBICIN	5/613 (0,8)	4/393 (1,0)
CARBOPLATIN	5/613 (0,8)	3/393 (0,8)
PACLITAXEL ALBUMIN	5/613 (0,8)	2/393 (0,5)
GEMCITABINE	3/613 (0,5)	4/393 (1,0)
FLUOROURACIL	3/613 (0,5)	3/393 (0,8)
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	3/613 (0,5)	0/393 (0,0)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	3/613 (0,5)	0/393 (0,0)
PACLITAXEL LIPOSOME	2/613 (0,3)	2/393 (0,5)
CISPLATIN	2/613 (0,3)	1/393 (0,3)
ERIBULIN	2/613 (0,3)	0/393 (0,0)
XELODA	1/613 (0,2)	6/393 (1,5)
METHOTREXATE	1/613 (0,2)	2/393 (0,5)
PIRARUBICIN	1/613 (0,2)	2/393 (0,5)
TEGAFUR	1/613 (0,2)	2/393 (0,5)
ETOPOSIDE	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
NEDAPLATIN	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
CIS-PLATINUM	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
CISPLATIN;DOCETAXEL	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
GIMERACIL;OTERACIL POTASSIUM;TEGAFUR	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
INTAXEL [PACLITAXEL]	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
IRINOTECAN	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
LOBAPLATIN	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
MITOMYCIN	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
MITOXANTRONE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
NAVELBINE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
VINORELBINE TARTRATE	0/613 (0,0)	4/393 (1,0)
5 FU	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
ABRAXANE	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
ADRIBLASTINA	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
CISPLATIN;PACLITAXEL	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
DOCETAXEL LIPOSOME	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
ENDOXAN [CYCLOPHOSPHAMIDE]	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
PARAPLATIN	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
Endokrine Therapie		
FULVESTRANT	98/613 (16,0)	70/393 (17,8)
LETROZOLE	62/613 (10,1)	35/393 (8,9)
EXEMESTANE	60/613 (9,8)	55/393 (14,0)
TAMOXIFEN	14/613 (2,3)	8/393 (2,0)
TAMOXIFEN CITRATE	8/613 (1,3)	1/393 (0,3)
ANASTROZOLE	3/613 (0,5)	2/393 (0,5)
AMCENESTRANT	2/613 (0,3)	0/393 (0,0)
FASLODEX	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
MEDROXYPROGESTERONE ACETATE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
AROMASIN	0/613 (0,0)	3/393 (0,8)
FULVESTRANT INJECTION	0/613 (0,0)	3/393 (0,8)
FARLUTAL	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
FEMARA	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
LETROZOL	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
Zielgerichtete Therapie		
EVEROLIMUS	34/613 (5,5)	32/393 (8,1)
PALBOCICLIB	18/613 (2,9)	19/393 (4,8)
TRASTUZUMAB	3/613 (0,5)	2/393 (0,5)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
ABEMACICLIB	2/613 (0,3)	1/393 (0,3)
ALISERTIB	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
TASELISIB	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
VELIPARIB	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
PERTUZUMAB	0/613 (0,0)	2/393 (0,5)
AFINITOR	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
Andere antineoplastische Wirkstoffe		
BEVACIZUMAB	3/613 (0,5)	2/393 (0,5)
CHIDAMIDE	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
ATEZOLIZUMAB	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
ENTINOSTAT	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
IPATASERTIB	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
LUCITANIB	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
NIROGACESTAT	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
PAZOPANIB	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
VENETOCLAX	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
XENTUZUMAB	0/613 (0,0)	2/393 (0,5)
Sonstige		
BLINDED THERAPY	11/613 (1,8)	15/393 (3,8)
INVESTIGATIONAL DRUG	7/613 (1,1)	7/393 (1,8)
TOREMIFENE	5/613 (0,8)	3/393 (0,8)
ZOLEDRONIC ACID	2/613 (0,3)	0/393 (0,0)
HERBAL PREPARATION	1/613 (0,2)	4/393 (1,0)
TOREMIFENE CITRATE	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
CIMETIDINE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
DENOSUMAB	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
DEXRAZOXANE HYDROCHLORIDE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
ESOMEPRAZOLE SODIUM	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
MEGESTROL	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
THYMOPENTIN	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
ZOLEDRONIC ACID MONOHYDRATE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
MONOSIALOTETRAHEXOSYL GANGLIOSIDE SODIUM	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
RIBONUCLEIC ACID II	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
BICALUTAMIDE	0/613 (0,0)	2/393 (0,5)
BUPARLISIB	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
DISODIUM CANTHARIDINATE	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
OXYCODONE	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
PLACEBO	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121) n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen		

Tabelle 4-41: Erste Folgetherapie: Chemotherapien (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
Patienten mit mindestens einer Therapie	288/613 (47,0)	224/393 (57,0)
Chemotherapie		
CAPECITABINE	133/613 (21,7)	105/393 (26,7)
PACLITAXEL	70/613 (11,4)	46/393 (11,7)
DOCETAXEL	22/613 (3,6)	27/393 (6,9)
CYCLOPHOSPHAMIDE	20/613 (3,3)	17/393 (4,3)
DOXORUBICIN	10/613 (1,6)	9/393 (2,3)
VINORELBINE	10/613 (1,6)	6/393 (1,5)
PACLITAXEL ALBUMIN	8/613 (1,3)	5/393 (1,3)
FLUOROURACIL	6/613 (1,0)	5/393 (1,3)
CARBOPLATIN	6/613 (1,0)	4/393 (1,0)
EPIRUBICIN	5/613 (0,8)	7/393 (1,8)
GEMCITABINE	5/613 (0,8)	5/393 (1,3)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	5/613 (0,8)	0/393 (0,0)
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	4/613 (0,7)	0/393 (0,0)
ERIBULIN	4/613 (0,7)	0/393 (0,0)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN	4/613 (0,7)	0/393 (0,0)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	4/613 (0,7)	0/393 (0,0)
VINORELBINE TARTRATE	3/613 (0,5)	5/393 (1,3)
CISPLATIN	3/613 (0,5)	1/393 (0,3)
XELODA	2/613 (0,3)	9/393 (2,3)
PACLITAXEL LIPOSOME	2/613 (0,3)	4/393 (1,0)
METHOTREXATE	2/613 (0,3)	3/393 (0,8)
GIMERACIL;OTERACIL POTASSIUM;TEGAFUR	2/613 (0,3)	1/393 (0,3)
MITOMYCIN	2/613 (0,3)	0/393 (0,0)
NAVELBINE	1/613 (0,2)	3/393 (0,8)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	1/613 (0,2)	2/393 (0,5)
PIRARUBICIN	1/613 (0,2)	2/393 (0,5)
TEGAFUR	1/613 (0,2)	2/393 (0,5)
ENDOXAN [CYCLOPHOSPHAMIDE]	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
ETOPOSIDE	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
LOBAPLATIN	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
MITOXANTRONE	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
NEDAPLATIN	1/613 (0,2)	1/393 (0,3)
CIS-PLATINUM	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
CISPLATIN;DOCETAXEL	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
CYCLOPHOSPHAMIDE MONOHYDRATE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
CYTARABINE	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
GEMCITABINE;PACLITAXEL	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
INTAXEL [PACLITAXEL]	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
IRINOTECAN	1/613 (0,2)	0/393 (0,0)
5 FU	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
ABRAXANE	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
ADRIBLASTINA	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
CISPLATIN;PACLITAXEL	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
DOCETAXEL LIPOSOME	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
PARAPLATIN	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)
VINORELBINE BITARTRATE	0/613 (0,0)	1/393 (0,3)

Name der Therapie	Palbociclib+Letrozol n/N (%)	Placebo+Letrozol n/N (%)
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121) n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen		

Die Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen die Ergebnisse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4. In beiden Behandlungsarmen war eine endokrine Therapie die häufigste erste nachfolgende Therapie nach Progress (Fulvestrant [16,0 % im Palbociclib-Arm, 17,8 % im Placebo-Arm], Exemestan [9,8 % im Palbociclib-Arm, 14,0 % im Placebo-Arm], Letrozol [10,1 % im Palbociclib-Arm, 8,9 % im Placebo-Arm]), Die am häufigsten nachfolgende Chemotherapie war Capecitabin mit 21,7 % im Palbociclib-Arm und 26,7 % im Placebo-Arm und Paclitaxel mit 11,4 % im Palbociclib-Arm und 11,7 % im Placebo-Arm.

4.3.1.3.1.4 Symptomatik anhand der 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 4-42: Operationalisierung von Symptomatik anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
PALOMA-2	Definition: Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/ körperliche Beschwerden und Angst/ Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) können die Patientinnen zusätzlich ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten. Datenanalyse: Datenschnitt für die Analysen ist der 31. Mai 2017 Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population Es wird der Gesundheitsstatus basierend auf der VAS dargestellt • Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Einheiten (validierte MID) bzw. ≥ 15 %. Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik anhand der EQ-5D VAS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Symptomatik anhand der EQ-5D VAS zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). • MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Palbociclib + Letrozol. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol werden jeweils Mittelwertdifferenz inkl. 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die EQ-5D VAS wird für Patientinnen der PRO-Population evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.

PALOMA-4	Definition: Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/ körperliche Beschwerden und Angst/ Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) können die Patientinnen zusätzlich ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten. Datenanalyse: Datenschnitt für die Analysen ist der 31 August 2020 Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population Es wird der Gesundheitsstatus basierend auf der VAS dargestellt • Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Einheiten (validierte MID) bzw. ≥ 15 %. Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik anhand der EQ-5D VAS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Symptomatik anhand der EQ-5D VAS zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). • MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende. Das MMRM schließt Baseline-Wert, Behandlungsgruppe, Zeit als stetigen Faktor, Interaktion aus Behandlungsgruppe und Zeit, sowie Studie als Kovariablen ein. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Palbociclib + Letrozol. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol werden jeweils Mittelwertdifferenz inkl. 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die EQ-5D VAS wird für Patientinnen der PRO-Population evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.

MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI:Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand der 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
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALOMA-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik anhand der EQ-5D VAS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Symptomatik anhand der EQ-5D VAS zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

Die Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende wurde mittels MMRM-Analyse berechnet. Das MMRM schließt Baseline-Wert, Behandlungsgruppe, Zeit als stetigen Faktor, Interaktion aus Behandlungsgruppe und Zeit sowie Studie als Kovariablen ein. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Palbociclib + Letrozol. Zusätzlich zu den Mittelwertdifferenz unter Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol werden jeweils mittlere Differenzen inkl. 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.

Die EQ-5D VAS wird für Patientinnen der PRO-Population evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für diesen Endpunkt nicht identifiziert werden.

Von den Patienten, für die eine Evaluation des EQ-5D-Fragebogens geplant war, wurde während der gesamten Laufzeit der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 ein großer Anteil an ausgefüllten EQ-5D VAS erzielt. Mit Ausnahme des letzten Behandlungszyklus und des Behandlungszyklus 47 in PALOMA-4, lagen die Rücklaufquoten in beiden Studien bei über 90 %, weshalb das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 als niedrig eingestuft.

Die Rücklaufquoten des EQ-5D-Fragebogens zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 4-44 bis Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-44: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (PALOMA-2)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=444)		Placebo+Letrozol (N=222)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS				
Baseline	444 (100,0)	434 (97,7)	222 (100,0)	219 (98,6)
Zyklus 2 Tag 1	436 (98,2)	419 (96,1)	218 (98,2)	210 (96,3)
Zyklus 3 Tag 1	428 (96,4)	418 (97,7)	207 (93,2)	202 (97,6)
Zyklus 5 Tag 1	397 (89,4)	391 (98,5)	175 (78,8)	172 (98,3)
Zyklus 7 Tag 1	367 (82,7)	359 (97,8)	158 (71,2)	152 (96,2)
Zyklus 9 Tag 1	359 (80,9)	350 (97,5)	149 (67,1)	147 (98,7)
Zyklus 11 Tag 1	329 (74,1)	324 (98,5)	136 (61,3)	134 (98,5)
Zyklus 13 Tag 1	291 (65,5)	283 (97,3)	124 (55,9)	120 (96,8)
Zyklus 15 Tag 1	282 (63,5)	276 (97,9)	116 (52,3)	113 (97,4)
Zyklus 17 Tag 1	261 (58,8)	251 (96,2)	102 (45,9)	100 (98,0)
Zyklus 19 Tag 1	240 (54,1)	235 (97,9)	91 (41,0)	89 (97,8)
Zyklus 21 Tag 1	230 (51,8)	223 (97,0)	85 (38,3)	83 (97,6)
Zyklus 23 Tag 1	215 (48,4)	206 (95,8)	79 (35,6)	77 (97,5)
Zyklus 25 Tag 1	205 (46,2)	198 (96,6)	70 (31,5)	70 (100,0)
Zyklus 27 Tag 1	191 (43,0)	185 (96,9)	65 (29,3)	64 (98,5)
Zyklus 29 Tag 1	173 (39,0)	169 (97,7)	62 (27,9)	61 (98,4)
Zyklus 31 Tag 1	166 (37,4)	159 (95,8)	54 (24,3)	53 (98,1)
Zyklus 33 Tag 1	158 (35,6)	153 (96,8)	52 (23,4)	51 (98,1)
Zyklus 35 Tag 1	142 (32,0)	140 (98,6)	44 (19,8)	40 (90,9)
Zyklus 37 Tag 1	122 (27,5)	118 (96,7)	40 (18,0)	40 (100,0)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=444)		Placebo+Letrozol (N=222)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
Zyklus 39 Tag 1	102 (23,0)	99 (97,1)	37 (16,7)	36 (97,3)
Zyklus 41 Tag 1	67 (15,1)	67 (100,0)	25 (11,3)	23 (92,0)
Zyklus 43 Tag 1	41 (9,2)	40 (97,6)	16 (7,2)	15 (93,8)
Zyklus 45 Tag 1	21 (4,7)	20 (95,2)	8 (3,6)	8 (100,0)
Zyklus 47 Tag 1	10 (2,3)	10 (100,0)	5 (2,3)	5 (100,0)
Zyklus 49 Tag 1	4 (0,9)	4 (100,0)	2 (0,9)	2 (100,0)
Zyklus 51 Tag 1	2 (0,5)	2 (100,0)	2 (0,9)	2 (100,0)
Zyklus 53 Tag 1	2 (0,5)	2 (100,0)	2 (0,9)	2 (100,0)
Behandlungsende	287 (64,6)	236 (82,2)	183 (82,4)	156 (85,2)

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-45: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (PALOMA-4)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=169)		Placebo+Letrozol (N=171)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS				
Baseline	169 (100,0)	168 (99,4)	171 (100,0)	171 (100,0)
Zyklus 2 Tag 1	166 (98,2)	165 (99,4)	169 (98,8)	169 (100,0)
Zyklus 3 Tag 1	164 (97,0)	163 (99,4)	160 (93,6)	160 (100,0)
Zyklus 5 Tag 1	143 (84,6)	143 (100,0)	144 (84,2)	144 (100,0)
Zyklus 7 Tag 1	133 (78,7)	132 (99,2)	135 (78,9)	135 (100,0)
Zyklus 9 Tag 1	129 (76,3)	128 (99,2)	127 (74,3)	127 (100,0)
Zyklus 11 Tag 1	118 (69,8)	118 (100,0)	112 (65,5)	112 (100,0)
Zyklus 13 Tag 1	109 (64,5)	109 (100,0)	103 (60,2)	103 (100,0)
Zyklus 15 Tag 1	105 (62,1)	105 (100,0)	94 (55,0)	94 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	99 (58,6)	98 (99,0)	75 (43,9)	74 (98,7)
Zyklus 19 Tag 1	91 (53,8)	90 (98,9)	67 (39,2)	66 (98,5)
Zyklus 21 Tag 1	88 (52,1)	86 (97,7)	60 (35,1)	59 (98,3)
Zyklus 23 Tag 1	77 (45,6)	77 (100,0)	55 (32,2)	55 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	73 (43,2)	73 (100,0)	52 (30,4)	51 (98,1)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=169)		Placebo+Letrozol (N=171)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
Zyklus 27 Tag 1	66 (39,1)	65 (98,5)	47 (27,5)	47 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	61 (36,1)	60 (98,4)	43 (25,1)	43 (100,0)
Zyklus 31 Tag 1	56 (33,1)	54 (96,4)	42 (24,6)	41 (97,6)
Zyklus 33 Tag 1	53 (31,4)	53 (100,0)	37 (21,6)	37 (100,0)
Zyklus 35 Tag 1	48 (28,4)	47 (97,9)	37 (21,6)	37 (100,0)
Zyklus 37 Tag 1	43 (25,4)	41 (95,3)	35 (20,5)	35 (100,0)
Zyklus 39 Tag 1	43 (25,4)	43 (100,0)	33 (19,3)	33 (100,0)
Zyklus 41 Tag 1	43 (25,4)	42 (97,7)	31 (18,1)	31 (100,0)
Zyklus 43 Tag 1	41 (24,3)	41 (100,0)	29 (17,0)	29 (100,0)
Zyklus 45 Tag 1	39 (23,1)	38 (97,4)	27 (15,8)	27 (100,0)
Zyklus 47 Tag 1	37 (21,9)	37 (100,0)	25 (14,6)	22 (88,0)
Zyklus 49 Tag 1	36 (21,3)	36 (100,0)	22 (12,9)	22 (100,0)
Zyklus 51 Tag 1	32 (18,9)	32 (100,0)	20 (11,7)	20 (100,0)
Zyklus 53 Tag 1	30 (17,8)	29 (96,7)	18 (10,5)	18 (100,0)
Zyklus 55 Tag 1	25 (14,8)	24 (96,0)	14 (8,2)	14 (100,0)
Zyklus 57 Tag 1	18 (10,7)	18 (100,0)	11 (6,4)	11 (100,0)
Zyklus 59 Tag 1	15 (8,9)	14 (93,3)	9 (5,3)	9 (100,0)
Zyklus 61 Tag 1	9 (5,3)	9 (100,0)	4 (2,3)	4 (100,0)
Zyklus 63 Tag 1	6 (3,6)	6 (100,0)	2 (1,2)	2 (100,0)
Zyklus 65 Tag 1	1 (0,6)	1 (100,0)	1 (0,6)	1 (100,0)
Behandlungsende	126 (74,6)	112 (88,9)	142 (83,0)	124 (87,3)

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; VAS: Visuelle Analogskala

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 4-46: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte				
227/437 (51,9)	13,2 [9,9; 24,2]	109/218 (50,0)	11,7 [7,4; 27,5]	0,95 [0,76; 1,20]; 0,6789
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15%				
167/437 (38,2)	NE [35,2; NE]	76/218 (34,9)	38,6 [24,4; NE]	0,97 [0,74; 1,27]; 0,8220

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)
a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Bei der VAS des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sowie ≥ 15 % (HR 95%-KI: 0,95 [0,76; 1,20]; p = 0,6789 bzw. HR 95%-KI: 0,97 [0,74; 1,27]; p = 0,8220.

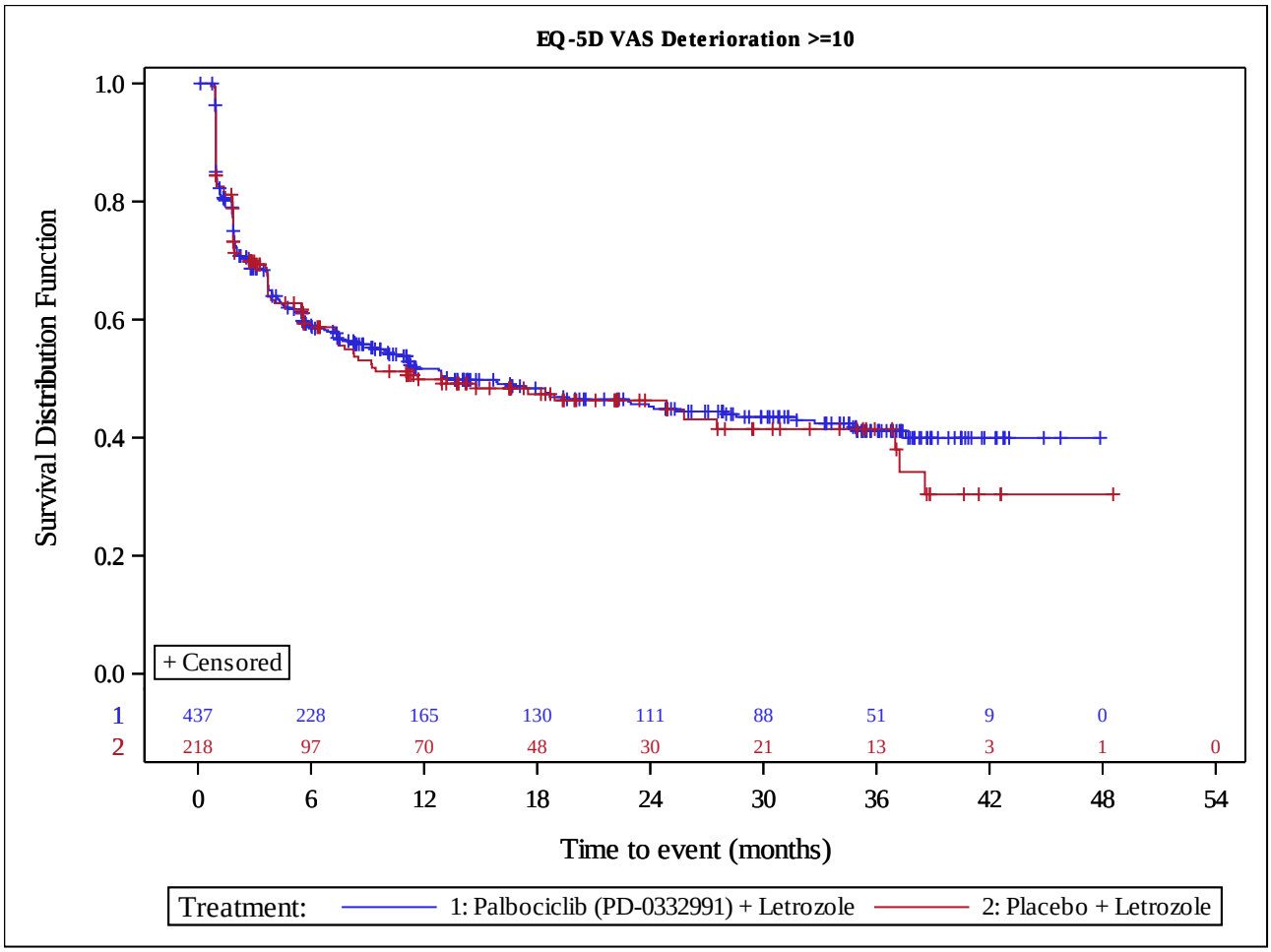


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

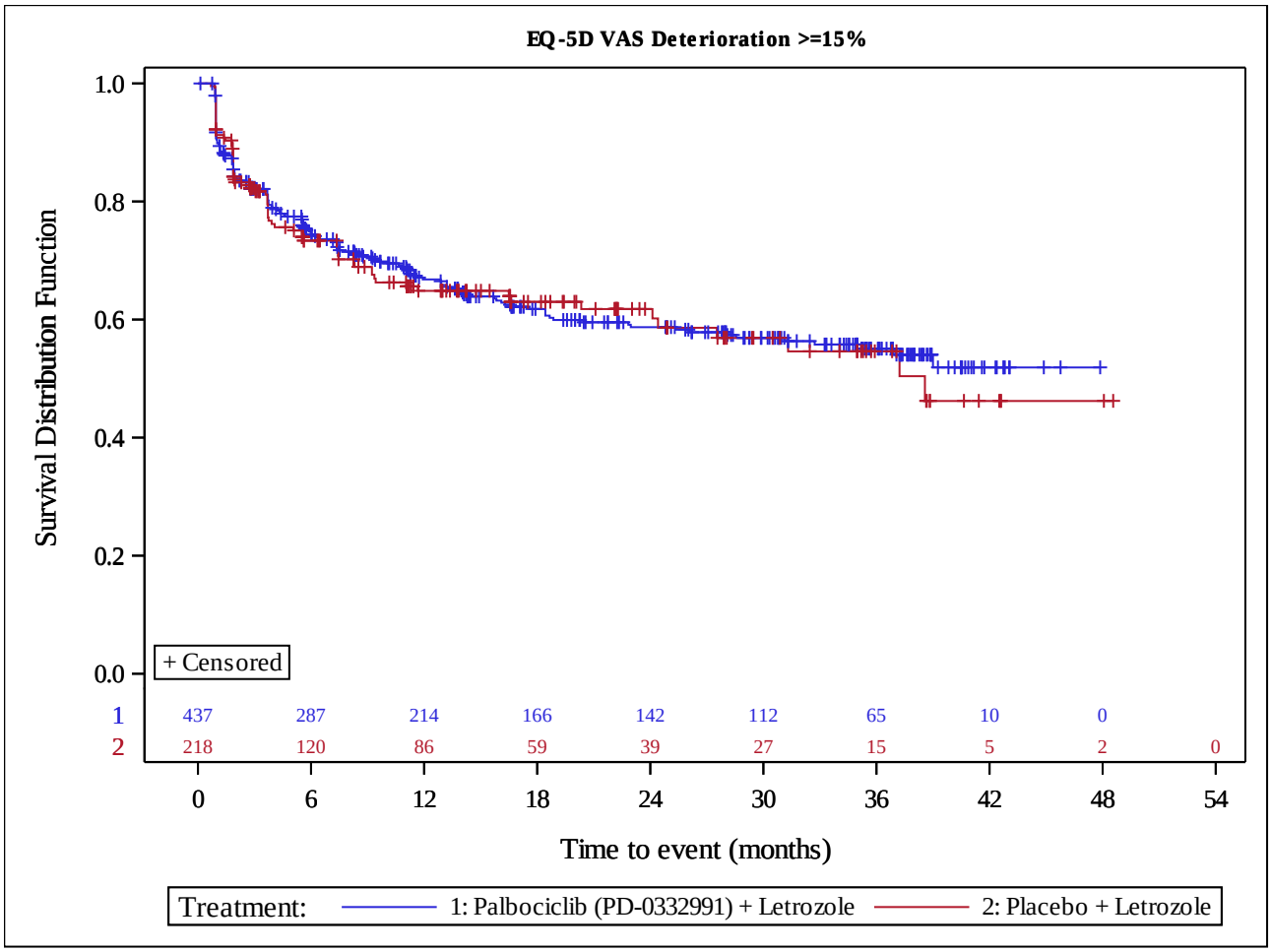


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2);

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte				
82/166 (49,4)	22,7 [9,9; NE]	78/171 (45,6)	20,5 [9,5; NE]	0,95 [0,69; 1,29]; 0,7627
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15%				
41/166 (24,7)	NE [NE; NE]	53/171 (31,0)	NE [35,3; NE]	0,71 [0,47; 1,07]; 0,1000

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109) a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuellel Analogskala				

Bei der VAS des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sowie ≥ 15 % (HR 95%-KI: 0,95 [0,69; 1,29]; p = 0,7627 bzw. HR 95%-KI: 0,71 [0,47; 1,07]; p = 0,1000).

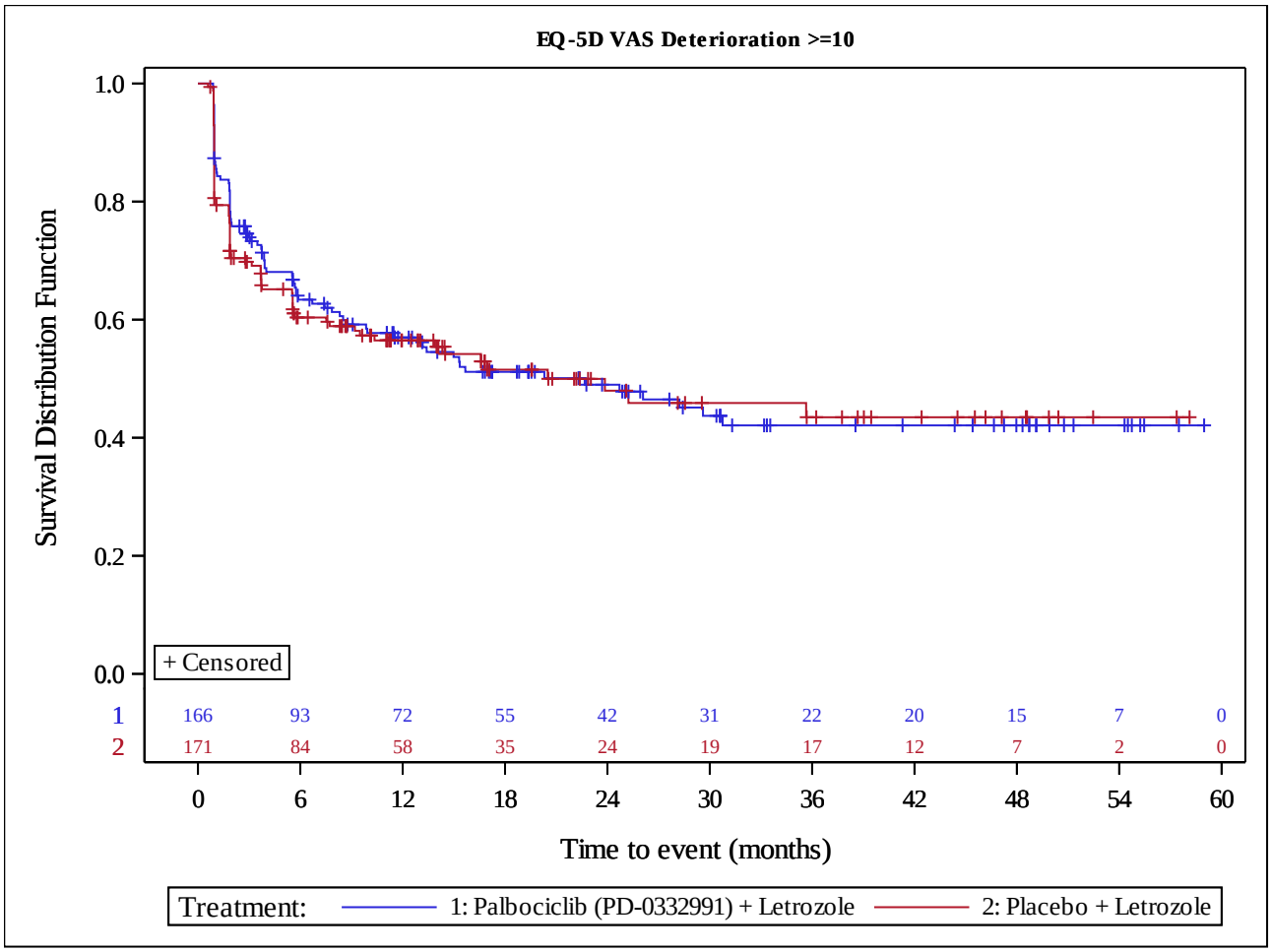


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

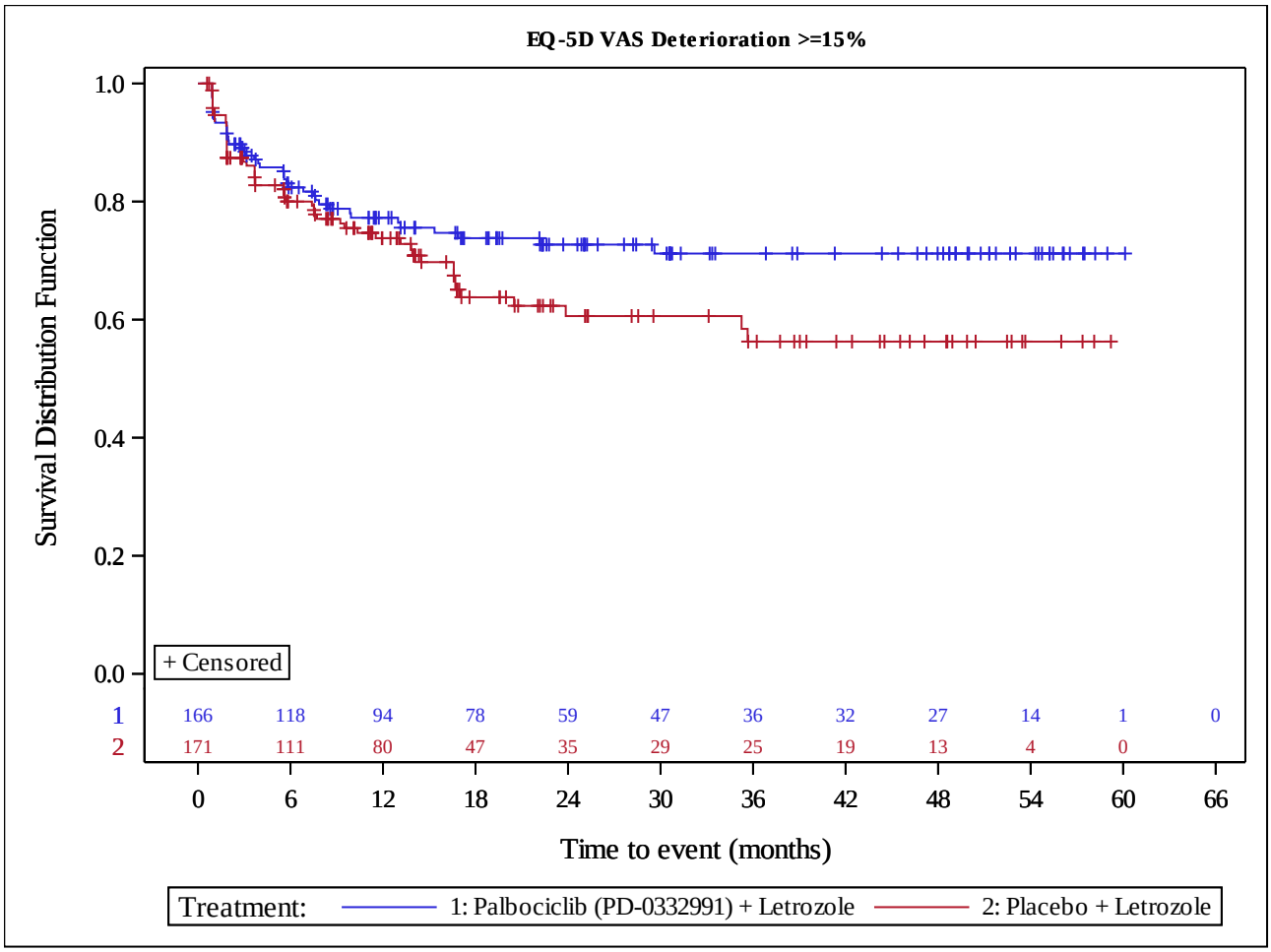


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

Tabelle 4-48: Ergebnisse aus MMRM für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
	N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS						
Palbociclib+Letrozol	432	71,3±21,16	431	2,0±0,63	-0,40 [-2,59; 1,79] p = 0,719	-0,03 [-0,19; 0,13] p = 0,716
Placebo+Letrozol	216	72,3±19,83	216	2,4±0,92		

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMMR: Mixed effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Der Baseline- EQ-5D VAS Score ist vergleichbar zwischen dem Palbociclib + Letrozol und dem Placebo + Letrozol Behandlungsarm. Die Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

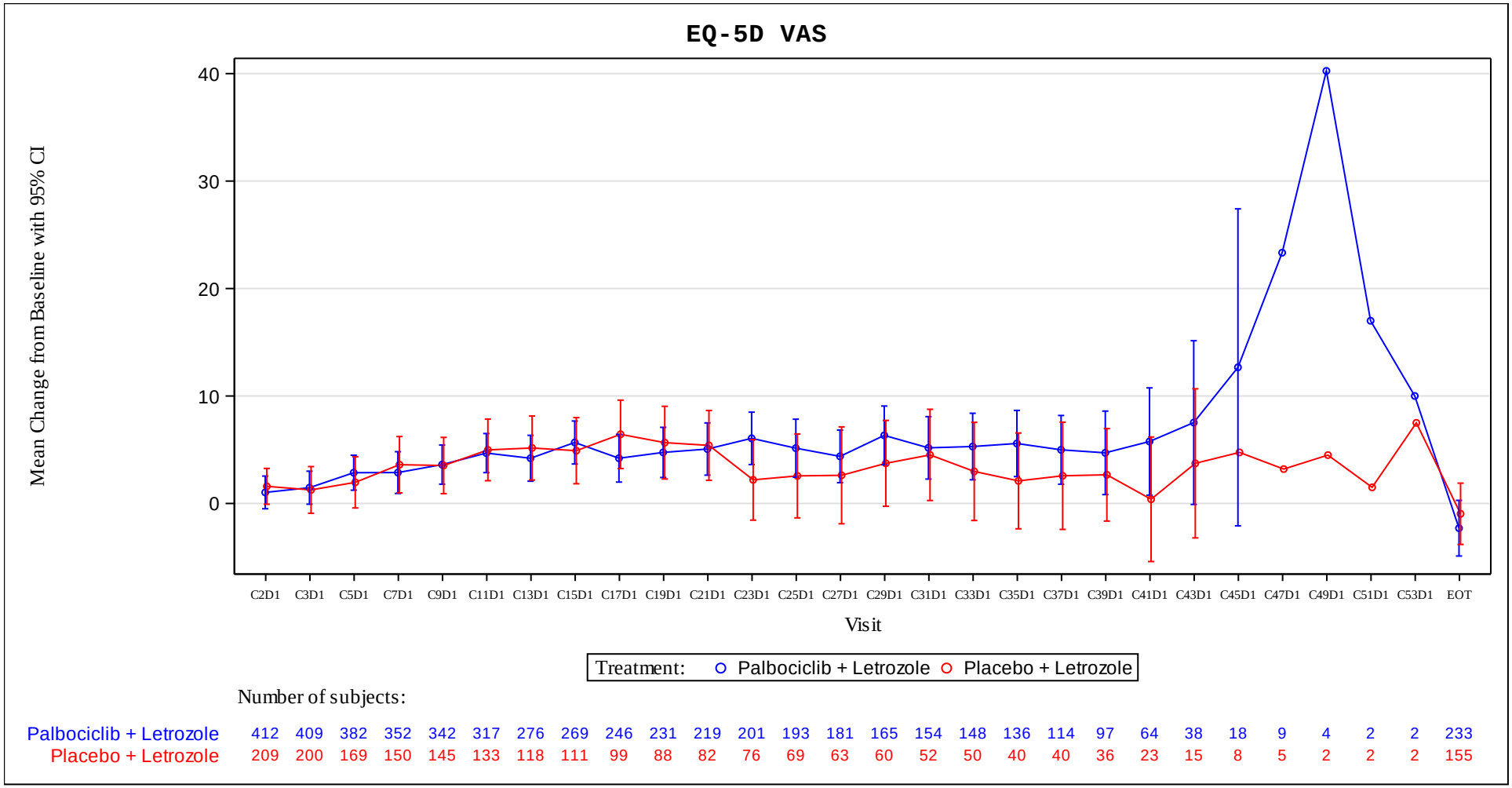


Abbildung 4-16: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

Tabelle 4-49: Ergebnisse aus MMRM für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)

Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
	N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS						
Palbociclib+Letrozol	166	80,2±15,26	166	4,4±0,88	3,36 [0,88; 5,83] p = 0,008	0,29 [0,07; 0,50] p = 0,008
Placebo+Letrozol	171	79,7±16,98	171	1,1±0,90		

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMMR: Mixed effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Die Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Palbociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol. Das 95%-KI zu Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Somit liegt hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Palbociclib + Letrozol vor.

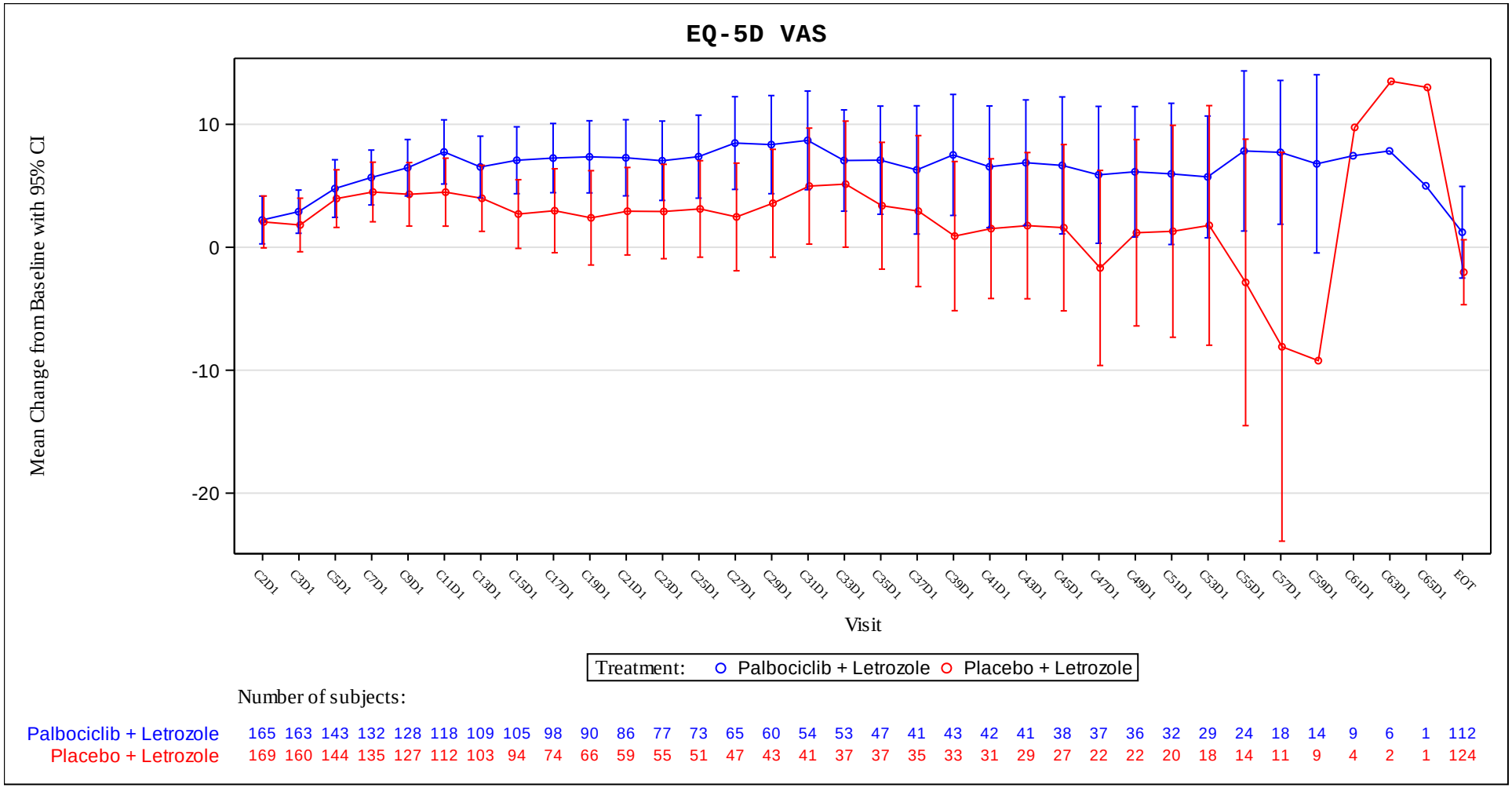


Abbildung 4-17: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

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.

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunkts Symptomatik anhand des EQ-5D VAS sind in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Tabelle 4-50: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=613)		Placebo+Letrozol (N=393)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS				
Baseline	613 (100,0)	602 (98,2)	393 (100,0)	390 (99,2)
Zyklus 2 Tag 1	602 (98,2)	584 (97,0)	387 (98,5)	379 (97,9)
Zyklus 3 Tag 1	592 (96,6)	581 (98,1)	367 (93,4)	362 (98,6)
Zyklus 5 Tag 1	540 (88,1)	534 (98,9)	319 (81,2)	316 (99,1)
Zyklus 7 Tag 1	500 (81,6)	491 (98,2)	293 (74,6)	287 (98,0)
Zyklus 9 Tag 1	488 (79,6)	478 (98,0)	276 (70,2)	274 (99,3)
Zyklus 11 Tag 1	447 (72,9)	442 (98,9)	248 (63,1)	246 (99,2)
Zyklus 13 Tag 1	400 (65,3)	392 (98,0)	227 (57,8)	223 (98,2)
Zyklus 15 Tag 1	387 (63,1)	381 (98,4)	210 (53,4)	207 (98,6)
Zyklus 17 Tag 1	360 (58,7)	349 (96,9)	177 (45,0)	174 (98,3)
Zyklus 19 Tag 1	331 (54,0)	325 (98,2)	158 (40,2)	155 (98,1)
Zyklus 21 Tag 1	318 (51,9)	309 (97,2)	145 (36,9)	142 (97,9)
Zyklus 23 Tag 1	292 (47,6)	283 (96,9)	134 (34,1)	132 (98,5)
Zyklus 25 Tag 1	278 (45,4)	271 (97,5)	122 (31,0)	121 (99,2)
Zyklus 27 Tag 1	257 (41,9)	250 (97,3)	112 (28,5)	111 (99,1)
Zyklus 29 Tag 1	234 (38,2)	229 (97,9)	105 (26,7)	104 (99,0)
Zyklus 31 Tag 1	222 (36,2)	213 (95,9)	96 (24,4)	94 (97,9)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=613)		Placebo+Letrozol (N=393)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
Zyklus 33 Tag 1	211 (34,4)	206 (97,6)	89 (22,6)	88 (98,9)
Zyklus 35 Tag 1	190 (31,0)	187 (98,4)	81 (20,6)	77 (95,1)
Zyklus 37 Tag 1	165 (26,9)	159 (96,4)	75 (19,1)	75 (100,0)
Zyklus 39 Tag 1	145 (23,7)	142 (97,9)	70 (17,8)	69 (98,6)
Zyklus 41 Tag 1	110 (17,9)	109 (99,1)	56 (14,2)	54 (96,4)
Zyklus 43 Tag 1	82 (13,4)	81 (98,8)	45 (11,5)	44 (97,8)
Zyklus 45 Tag 1	60 (9,8)	58 (96,7)	35 (8,9)	35 (100,0)
Zyklus 47 Tag 1	47 (7,7)	47 (100,0)	30 (7,6)	27 (90,0)
Zyklus 49 Tag 1	40 (6,5)	40 (100,0)	24 (6,1)	24 (100,0)
Zyklus 51 Tag 1	34 (5,5)	34 (100,0)	22 (5,6)	22 (100,0)
Zyklus 53 Tag 1	32 (5,2)	31 (96,9)	20 (5,1)	20 (100,0)
Zyklus 55 Tag 1	25 (4,1)	24 (96,0)	15 (3,8)	14 (93,3)
Zyklus 57 Tag 1	18 (2,9)	18 (100,0)	11 (2,8)	11 (100,0)
Zyklus 59 Tag 1	15 (2,4)	14 (93,3)	9 (2,3)	9 (100,0)
Zyklus 61 Tag 1	9 (1,5)	9 (100,0)	4 (1,0)	4 (100,0)
Zyklus 63 Tag 1	6 (1,0)	6 (100,0)	2 (0,5)	2 (100,0)
Zyklus 65 Tag 1	1 (0,2)	1 (100,0)	1 (0,3)	1 (100,0)
Behandlungsende	413 (67,4)	348 (84,3)	325 (82,7)	280 (86,2)

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte				
309/603 (51,2)	15,8 [11,3; 25,3]	187/389 (48,1)	17,0 [9,2; 27,5]	0,95 [0,79; 1,14]; 0,6084 Interaktionstest: 0,9886
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15%				
208/603 (34,5)	NE [NE; NE]	129/389 (33,2)	NE [35,3; NE]	0,88 [0,70; 1,10]; 0,2679 Interaktionstest: 0,2150

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

E EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Ranomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der beiden RCT PALOMA-2 und PALOMA-4 zeigen beim Endpunkt Symptomatik anhand der EQ-5D VAS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sowie ≥ 15 % (HR 95%-KI: 0,95 [0,79; 1,14]; p = 0,6084 bzw. HR 95%-KI: 0,88 [0,70; 1,10]; p =0,2679). Die p-Werte des Interaktiontest (p = 0,9886 und p = 0,2150) zeigen, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen der PALOMA-2 und PALOMA-4 Studie besteht.

Der nachfolgend dargestellte Forest-Plot dient zur Veranschaulichung der Ergebnisse.

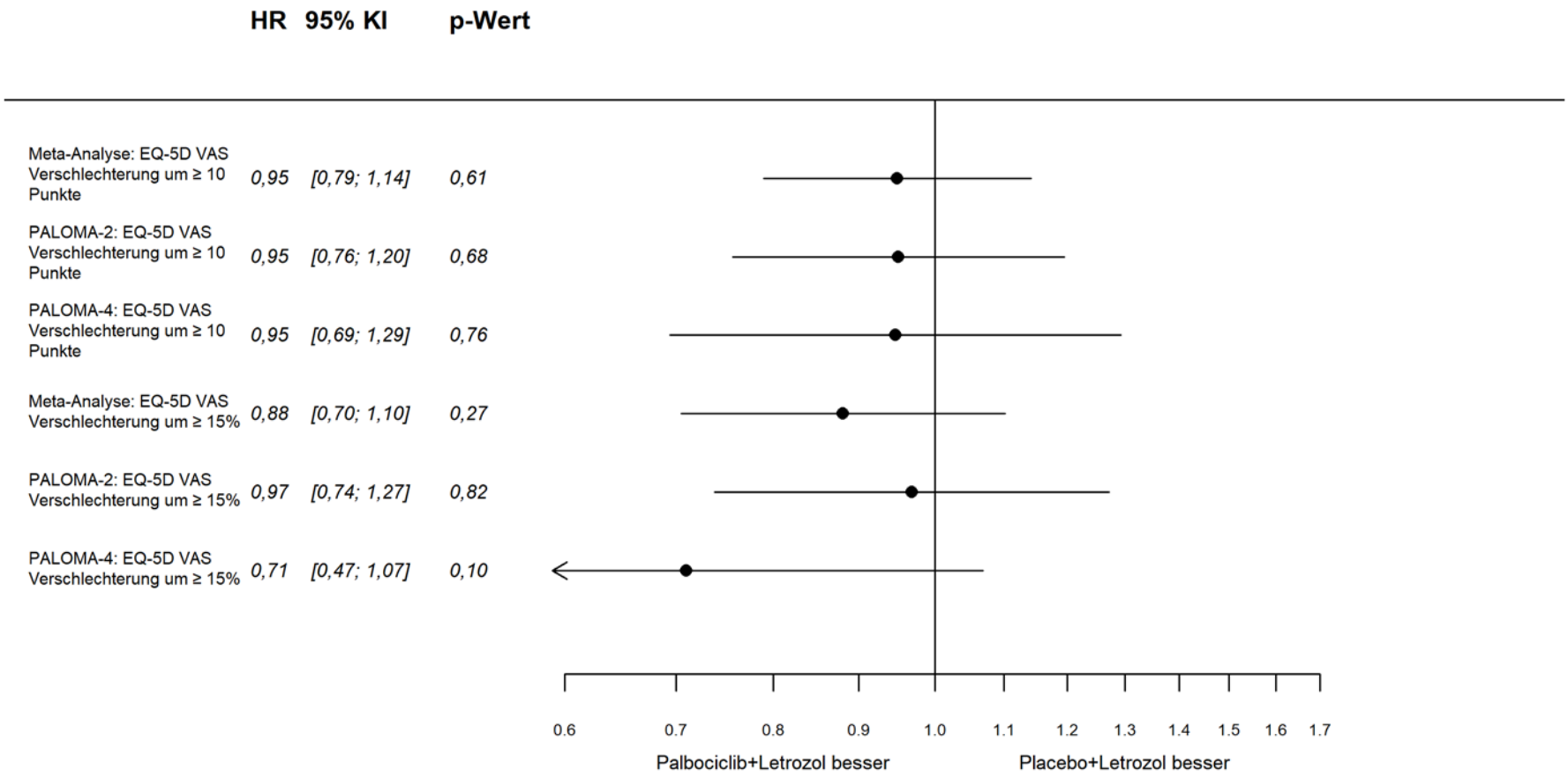


Abbildung 4-18: Forestplot für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

Tabelle 4-52: Ergebnisse aus MMRM für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
	N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS						
Palbociclib+Letrozol	598	73,8±20,09	597	3,4±0,54	0,91 [-0,75; 2,58] p = 0,283	0,07 [-0,06; 0,20] p = 0,289
Placebo+Letrozol	387	75,6±18,96	387	2,5±0,67		

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMMR: Mixed effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Die Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

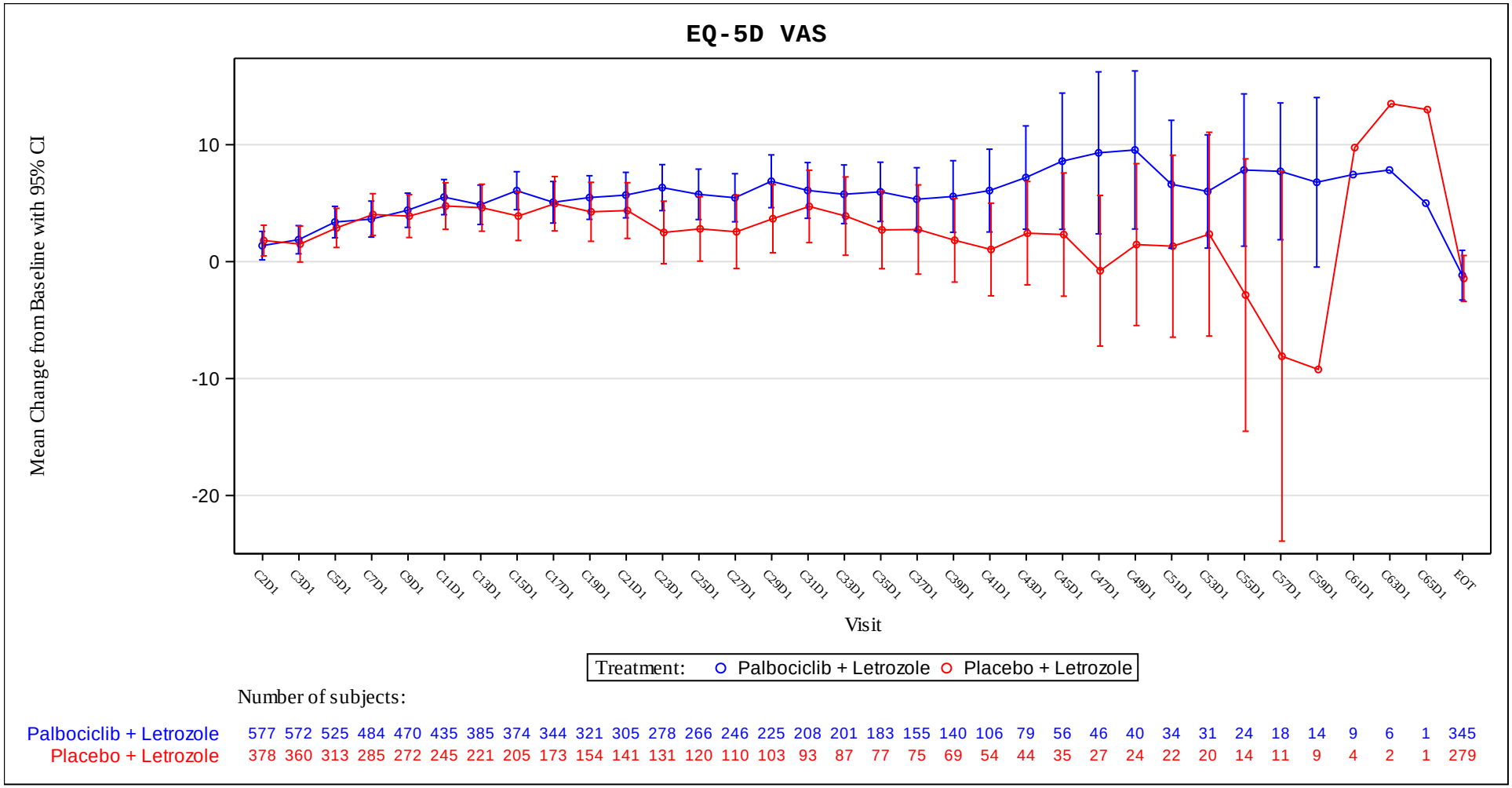


Abbildung 4-19: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des 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 4-53: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

Studie	Operationalisierung
PALOMA-2	Der Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie. Definition: Anhand des FACT-B FACT-B ist ein modulares Instrument, um die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Es besteht aus dem onkologischen Kernfragebogen FACT-G, welcher um ein brustkrebsspezifisches Modul erweitert wird. Der FACT-G ist eine 27 Fragen umfassende Zusammenstellung von generellen Fragen, die in 4 Domänen eingeteilt werden: körperliches Wohlbefinden, soziales/ familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden. Der FACT-B besteht aus dem Fragebogen FACT-G und einem indikationsspezifischen Modul, welches 10 weitere brustkrebsspezifische Fragen umfasst (Breast Cancer Subscale, BCS). Somit ergeben sich insgesamt 37 Fragen im FACT-B. Niedrige Werte geben keine Übereinstimmung mit den Fragen, hohe Werte eine hohe Übereinstimmung mit den Fragen wieder (0 = gar nicht; 1 = ein bisschen; 2 = etwas; 3 = ziemlich viel; 4 = sehr viel). Der Trial Outcome Index (TOI) besteht aus den Domänen körperliches Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und dem brustspezifischen Modul BCS. Er besteht aus insgesamt 24 Fragen. Dargestellt werden folgende Scores: • FACT-G Gesamtscore • FACT-B Gesamtscore • Breast Cancer Subscale • Trial Outcome Index sowie die Domänen (ergänzende Darstellung) • körperliches Wohlbefinden • soziales/ familiäres Wohlbefinden • emotionales Wohlbefinden • funktionales Wohlbefinden Datenanalyse: Datenschnitt für die Analysen ist der 31. Mai 2017 Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population Folgende Analysen werden zu den einzelnen Scores und Domänen dargestellt: • Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B (Abnahme des Scores um die jeweilige Minimal Important Difference [MID], sowie um ≥ 15 %) im Vergleich zur Baseline. Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über

	ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des jeweiligen Scores zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. • MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Palbociclib + Letrozol. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol werden jeweils mittlere Differenzen inkl. 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald sie zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um die jeweilige MID des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Die MID der Scores sind unterschiedlich, abhängig von der Anzahl Fragen, die für den jeweiligen Score/ die Domäne herangezogen werden (122, 123): • FACT-B Gesamtscore: 7-8 Punkte • FACT-G Gesamtscore: 5-6 Punkte • Breast Cancer Subscale: 2-3 Punkte • Trial Outcome Index: 5-6 Punkte • körperliches Wohlbefinden: 2-3 Punkte • soziales/ familiäres Wohlbefinden: 2-3 Punkte • emotionales Wohlbefinden: 2-3 Punkte • funktionales Wohlbefinden: 2-3 Punkte Für die Berechnung der Responder-Analyse wurde jeweils der kleinere Wert der angegebenen MID verwendet, sowie die Veränderung um ≥ 15 %. Der FACT-B und FACT-G wird für Patientinnen der ITT-Population evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen (PRO-Population).
PALOMA-4	Der Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie. Definition: Anhand des FACT-B FACT-B ist ein modulares Instrument, um die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Es besteht aus dem onkologischen Kernfragebogen FACT-G, welcher um ein brustkrebsspezifisches Modul erweitert wird. Der FACT-G ist eine 27 Fragen umfassende Zusammenstellung von generellen Fragen, die in 4 Domänen eingeteilt werden: körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden. Der FACT-B besteht aus dem Fragebogen FACT-G und einem indikationsspezifischen Modul, welches 10 weitere brustkrebsspezifische Fragen umfasst (Breast Cancer Subscale, BCS).

Somit ergeben sich insgesamt 37 Fragen im FACT-B. Niedrige Werte geben keine Übereinstimmung mit den Fragen, hohe Werte eine hohe Übereinstimmung mit den Fragen wieder (0 = gar nicht; 1 = ein bisschen; 2 = etwas; 3 = ziemlich viel; 4 = sehr viel).

Der Trial Outcome Index (TOI) besteht aus den Domänen körperliches Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und dem brustspezifischen Modul BCS. Er besteht aus insgesamt 24 Fragen.

Dargestellt werden folgende Scores:

- FACT-G-Gesamtscore
- FACT-B-Gesamtscore
- Breast Cancer Subscale
- Trial Outcome Index

sowie die Domänen (ergänzende Darstellung)

- körperliches Wohlbefinden
- soziales/ familiäres Wohlbefinden
- emotionales Wohlbefinden
- funktionales Wohlbefinden

Datenanalyse:

Datenschnitt für die Analysen ist der 31 August 2020

Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population

Folgende Analysen werden zu den einzelnen Scores und Domänen dargestellt:

- Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B (Abnahme des Scores um die jeweilige Minimal Important Difference [MID], sowie um ≥ 15 %) im Vergleich zur Baseline. Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des jeweiligen Scores zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

- MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Palbociclib + Letrozol. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol werden jeweils mittlere Differenzen inkl. 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.

In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald sie zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um die jeweilige MID des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.

Die MID der Scores sind unterschiedlich, abhängig von der Anzahl Fragen, die für den jeweiligen Score/ die Domäne herangezogen werden (122, 123):

- FACT-B Gesamtscore: 7-8 Punkte

• FACT-G-Gesamtscore: 5-6 Punkte • Breast Cancer Subscale: 2-3 Punkte • Trial Outcome Index: 5-6 Punkte • körperliches Wohlbefinden: 2-3 Punkte • soziales/ familiäres Wohlbefinden: 2-3 Punkte • emotionales Wohlbefinden: 2-3 Punkte • funktionales Wohlbefinden: 2-3 Punkte Für die Berechnung der Responder-Analyse wurde jeweils der kleinere Wert der angegebenen MID verwendet, sowie die Veränderung um ≥ 15 % Der FACT-B und FACT-G wird für Patientinnen der ITT-Population evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen (PRO-Population).
BCS: Breast Cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; TOI: Trial Outcome Index

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des 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
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALOMA-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des jeweiligen Scores zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

Die Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende wurde mittels MMRM-Analyse berechnet. Das MMRM schließt Baseline-Wert, Behandlungsgruppe, Zeit als stetigen Faktor, Interaktion aus Behandlungsgruppe und Zeit sowie Studie als Kovariablen ein. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Palbociclib + Letrozol. Zusätzlich zu den Mittelwertdifferenzen unter Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol werden jeweils mittlere Differenzen inkl. 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.

Der FACT-B und FACT-G wird für Patientinnen der ITT-Population evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen (PRO-Population). Patienten unter Risiko bzw. eligible Patienten sind wie im Clinical Study Report (CSR) definiert dargestellt.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für diesen Endpunkt nicht identifiziert werden.

Von den Patienten, für die eine Evaluation des FACT-B Fragebogens geplant war, wurde während der gesamten Laufzeit der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 ein großer Anteil an ausgefüllten Fragebögen erzielt. Die Rücklaufquoten enthalten nur die Patienten, die zum Zeitpunkt verwertbare Ergebnisse haben. Mit Ausnahme des letzten Behandlungszyklus lagen die Rücklaufquoten mit mindestens 90 % in einem hohen Bereich, weshalb das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 als niedrig eingestuft.

Die Rücklaufquoten des FACT-B-Fragebogens zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 4-55 bis Tabelle 4-56 dargestellt.

Tabelle 4-55: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FACT-B (PALOMA-2)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=444)		Placebo+Letrozol (N=222)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
FACT-B Gesamtscore				
Baseline	444 (100,0)	433 (97,5)	222 (100,0)	218 (98,2)
Zyklus 2 Tag 1	436 (98,2)	418 (95,9)	218 (98,2)	209 (95,9)
Zyklus 3 Tag 1	428 (96,4)	410 (95,8)	207 (93,2)	200 (96,6)
Zyklus 5 Tag 1	397 (89,4)	388 (97,7)	175 (78,8)	168 (96,0)
Zyklus 7 Tag 1	367 (82,7)	360 (98,1)	158 (71,2)	150 (94,9)
Zyklus 9 Tag 1	359 (80,9)	348 (96,9)	149 (67,1)	143 (96,0)
Zyklus 11 Tag 1	329 (74,1)	318 (96,7)	136 (61,3)	130 (95,6)
Zyklus 13 Tag 1	291 (65,5)	280 (96,2)	124 (55,9)	118 (95,2)
Zyklus 15 Tag 1	282 (63,5)	275 (97,5)	116 (52,3)	110 (94,8)
Zyklus 17 Tag 1	261 (58,8)	252 (96,6)	102 (45,9)	97 (95,1)
Zyklus 19 Tag 1	240 (54,1)	232 (96,7)	91 (41,0)	87 (95,6)
Zyklus 21 Tag 1	230 (51,8)	222 (96,5)	85 (38,3)	81 (95,3)
Zyklus 23 Tag 1	215 (48,4)	204 (94,9)	79 (35,6)	75 (94,9)
Zyklus 25 Tag 1	205 (46,2)	197 (96,1)	70 (31,5)	68 (97,1)
Zyklus 27 Tag 1	191 (43,0)	187 (97,9)	65 (29,3)	62 (95,4)
Zyklus 29 Tag 1	173 (39,0)	167 (96,5)	62 (27,9)	58 (93,5)
Zyklus 31 Tag 1	166 (37,4)	160 (96,4)	54 (24,3)	53 (98,1)
Zyklus 33 Tag 1	158 (35,6)	153 (96,8)	52 (23,4)	48 (92,3)
Zyklus 35 Tag 1	142 (32,0)	140 (98,6)	44 (19,8)	41 (93,2)
Zyklus 37 Tag 1	123 (27,7)	119 (96,7)	40 (18,0)	40 (100,0)
Zyklus 39 Tag 1	102 (23,0)	98 (96,1)	37 (16,7)	36 (97,3)
Zyklus 41 Tag 1	67 (15,1)	67 (100,0)	25 (11,3)	25 (100,0)
Zyklus 43 Tag 1	41 (9,2)	40 (97,6)	16 (7,2)	16 (100,0)
Zyklus 45 Tag 1	21 (4,7)	19 (90,5)	8 (3,6)	8 (100,0)
Zyklus 47 Tag 1	10 (2,3)	9 (90,0)	5 (2,3)	5 (100,0)
Zyklus 49 Tag 1	4 (0,9)	4 (100,0)	2 (0,9)	2 (100,0)
Zyklus 51 Tag 1	2 (0,5)	2 (100,0)	2 (0,9)	2 (100,0)
Zyklus 53 Tag 1	2 (0,5)	2 (100,0)	2 (0,9)	2 (100,0)
Behandlungsende	287 (64,6)	238 (82,9)	183 (82,4)	158 (86,3)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=444)		Placebo+Letrozol (N=222)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108) FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen				

Tabelle 4-56: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FACT-B (PALOMA-4)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=169)		Placebo+Letrozol (N=171)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
FACT-B Gesamtscore				
Baseline	169 (100,0)	168 (99,4)	171 (100,0)	171 (100,0)
Zyklus 2 Tag 1	166 (98,2)	166 (100,0)	169 (98,8)	169 (100,0)
Zyklus 3 Tag 1	164 (97,0)	163 (99,4)	160 (93,6)	160 (100,0)
Zyklus 5 Tag 1	143 (84,6)	143 (100,0)	144 (84,2)	144 (100,0)
Zyklus 7 Tag 1	133 (78,7)	133 (100,0)	135 (78,9)	135 (100,0)
Zyklus 9 Tag 1	129 (76,3)	129 (100,0)	127 (74,3)	127 (100,0)
Zyklus 11 Tag 1	118 (69,8)	118 (100,0)	112 (65,5)	112 (100,0)
Zyklus 13 Tag 1	109 (64,5)	109 (100,0)	103 (60,2)	103 (100,0)
Zyklus 15 Tag 1	105 (62,1)	105 (100,0)	94 (55,0)	94 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	99 (58,6)	99 (100,0)	75 (43,9)	74 (98,7)
Zyklus 19 Tag 1	91 (53,8)	89 (97,8)	67 (39,2)	66 (98,5)
Zyklus 21 Tag 1	88 (52,1)	86 (97,7)	60 (35,1)	59 (98,3)
Zyklus 23 Tag 1	77 (45,6)	77 (100,0)	55 (32,2)	55 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	73 (43,2)	73 (100,0)	52 (30,4)	51 (98,1)
Zyklus 27 Tag 1	66 (39,1)	66 (100,0)	47 (27,5)	47 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	61 (36,1)	61 (100,0)	43 (25,1)	43 (100,0)
Zyklus 31 Tag 1	56 (33,1)	55 (98,2)	42 (24,6)	41 (97,6)
Zyklus 33 Tag 1	53 (31,4)	53 (100,0)	37 (21,6)	37 (100,0)
Zyklus 35 Tag 1	48 (28,4)	47 (97,9)	37 (21,6)	37 (100,0)
Zyklus 37 Tag 1	43 (25,4)	42 (97,7)	35 (20,5)	35 (100,0)
Zyklus 39 Tag 1	43 (25,4)	43 (100,0)	33 (19,3)	33 (100,0)
Zyklus 41 Tag 1	43 (25,4)	43 (100,0)	31 (18,1)	31 (100,0)
Zyklus 43 Tag 1	40 (23,7)	40 (100,0)	29 (17,0)	29 (100,0)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=169)		Placebo+Letrozol (N=171)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
Zyklus 45 Tag 1	39 (23,1)	38 (97,4)	27 (15,8)	27 (100,0)
Zyklus 47 Tag 1	37 (21,9)	37 (100,0)	24 (14,0)	22 (91,7)
Zyklus 49 Tag 1	36 (21,3)	36 (100,0)	22 (12,9)	22 (100,0)
Zyklus 51 Tag 1	32 (18,9)	32 (100,0)	20 (11,7)	20 (100,0)
Zyklus 53 Tag 1	30 (17,8)	29 (96,7)	18 (10,5)	18 (100,0)
Zyklus 55 Tag 1	24 (14,2)	23 (95,8)	14 (8,2)	14 (100,0)
Zyklus 57 Tag 1	18 (10,7)	18 (100,0)	11 (6,4)	11 (100,0)
Zyklus 59 Tag 1	15 (8,9)	14 (93,3)	9 (5,3)	9 (100,0)
Zyklus 61 Tag 1	9 (5,3)	9 (100,0)	4 (2,3)	4 (100,0)
Zyklus 63 Tag 1	6 (3,6)	6 (100,0)	2 (1,2)	2 (100,0)
Zyklus 65 Tag 1	1 (0,6)	1 (100,0)	1 (0,6)	1 (100,0)
Behandlungsende	126 (74,6)	112 (88,9)	141 (82,5)	125 (88,7)

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)
FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen

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 4-57: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte				
273/439 (62,2)	7,6 [5,6; 11,0]	121/218 (55,5)	9,2 [5,6; 12,9]	1,06 [0,85; 1,31]; 0,5736
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%				
102/439 (23,2)	NE [NE; NE]	48/218 (22,0)	NE [39,1; NE]	0,87 [0,62; 1,23]; 0,4434

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte				
286/439 (65,1)	5,5 [3,7; 8,1]	133/218 (61,0)	5,6 [3,7; 9,3]	0,98 [0,80; 1,21]; 0,9001
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%				
127/439 (28,9)	NE [NE; NE]	59/218 (27,1)	NE [35,3; NE]	0,90 [0,66; 1,22]; 0,5019
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
294/439 (67,0)	5,6 [3,9; 7,5]	122/218 (56,0)	7,5 [5,5; 12,9]	1,21 [0,98; 1,49]; 0,0762
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%				
130/439 (29,6)	NE [NE; NE]	51/218 (23,4)	NE [35,3; NE]	1,18 [0,86; 1,64]; 0,3080
TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte				
275/439 (62,6)	7,4 [5,6; 11,0]	131/218 (60,1)	9,2 [3,7; 11,3]	0,95 [0,77; 1,18]; 0,7103
TOI Verschlechterung um ≥15%				
122/439 (27,8)	NE [40,5; NE]	52/218 (23,9)	NE [37,2; NE]	1,00 [0,73; 1,39]; 0,9749
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
311/439 (70,8)	4,1 [3,7; 5,6]	153/218 (70,2)	3,7 [2,0; 5,6]	0,92 [0,76; 1,12]; 0,4381
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
203/439 (46,2)	26,0 [16,9; 37,1]	87/218 (39,9)	34,0 [16,6; NE]	1,06 [0,83; 1,37]; 0,6246
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
294/439 (67,0)	5,5 [3,7; 6,2]	141/218 (64,7)	3,7 [1,9; 5,5]	0,87 [0,71; 1,06]; 0,1964
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
191/439 (43,5)	31,3 [18,8; NE]	90/218 (41,3)	24,2 [11,3; NE]	0,90 [0,70; 1,16]; 0,4322

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
274/439 (62,4)	8,5 [6,5; 11,2]	126/218 (57,8)	11,1 [5,7; 16,7]	1,00 [0,81; 1,24]; 0,9577
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
176/439 (40,1)	42,6 [27,8; NE]	89/218 (40,8)	27,5 [16,8; 35,3]	0,86 [0,67; 1,12]; 0,2656
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
296/439 (67,4)	5,6 [3,8; 7,6]	144/218 (66,1)	3,7 [2,6; 7,3]	0,90 [0,73; 1,09]; 0,3036
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
178/439 (40,5)	33,4 [26,1; NE]	81/218 (37,2)	35,3 [20,5; NE]	0,94 [0,72; 1,22]; 0,6784

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)
a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).
BCS: Breast Cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TOI: Trial Outcome Index

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung um die jeweils in der Operationalsisierung festgelegten Punkte bzw. um 15 % der Funktionsskalen des FACT-B zeigt in keiner der Skalen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Subskalen befinden sich in Anhang 4-G.

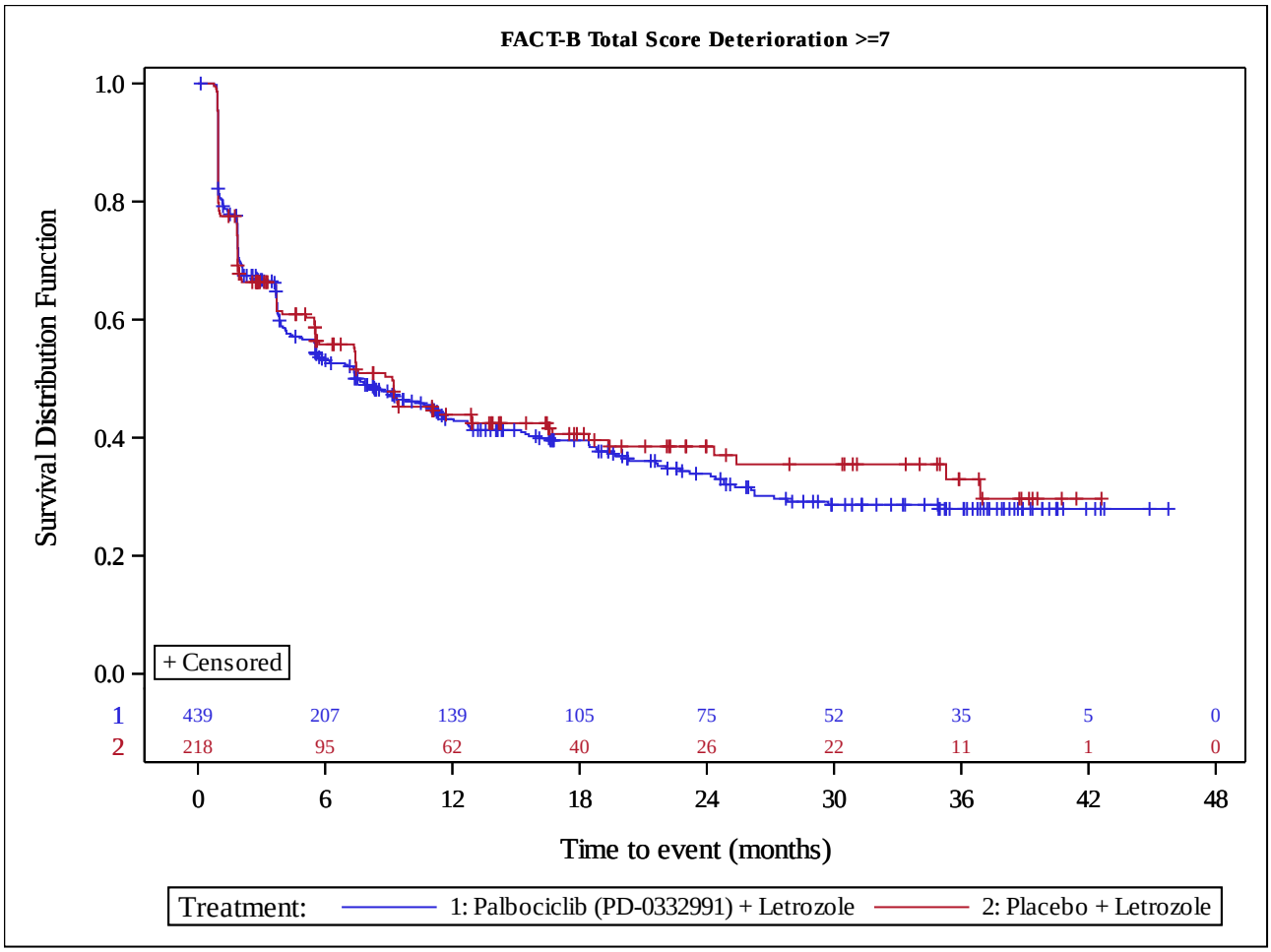


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

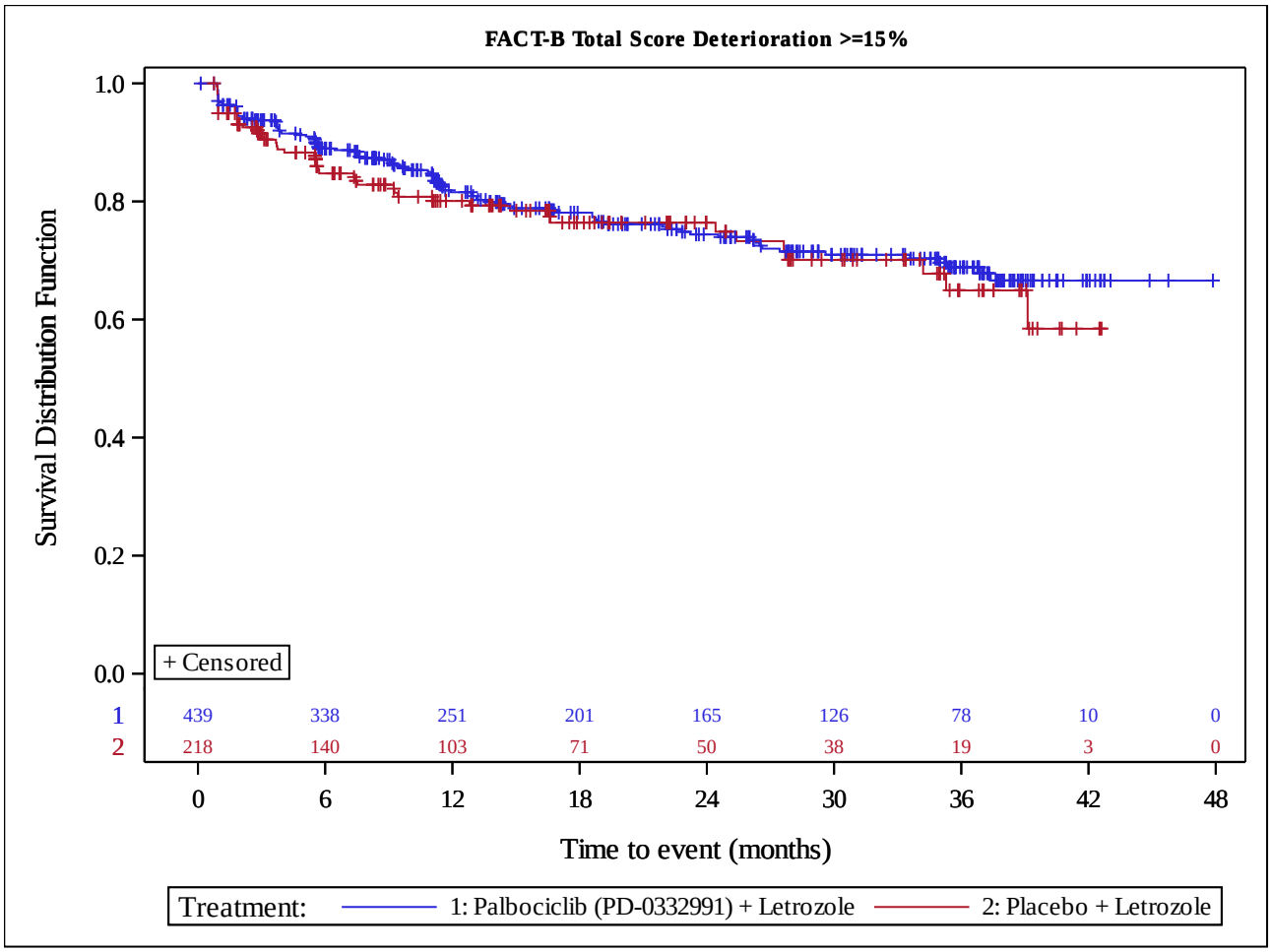


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

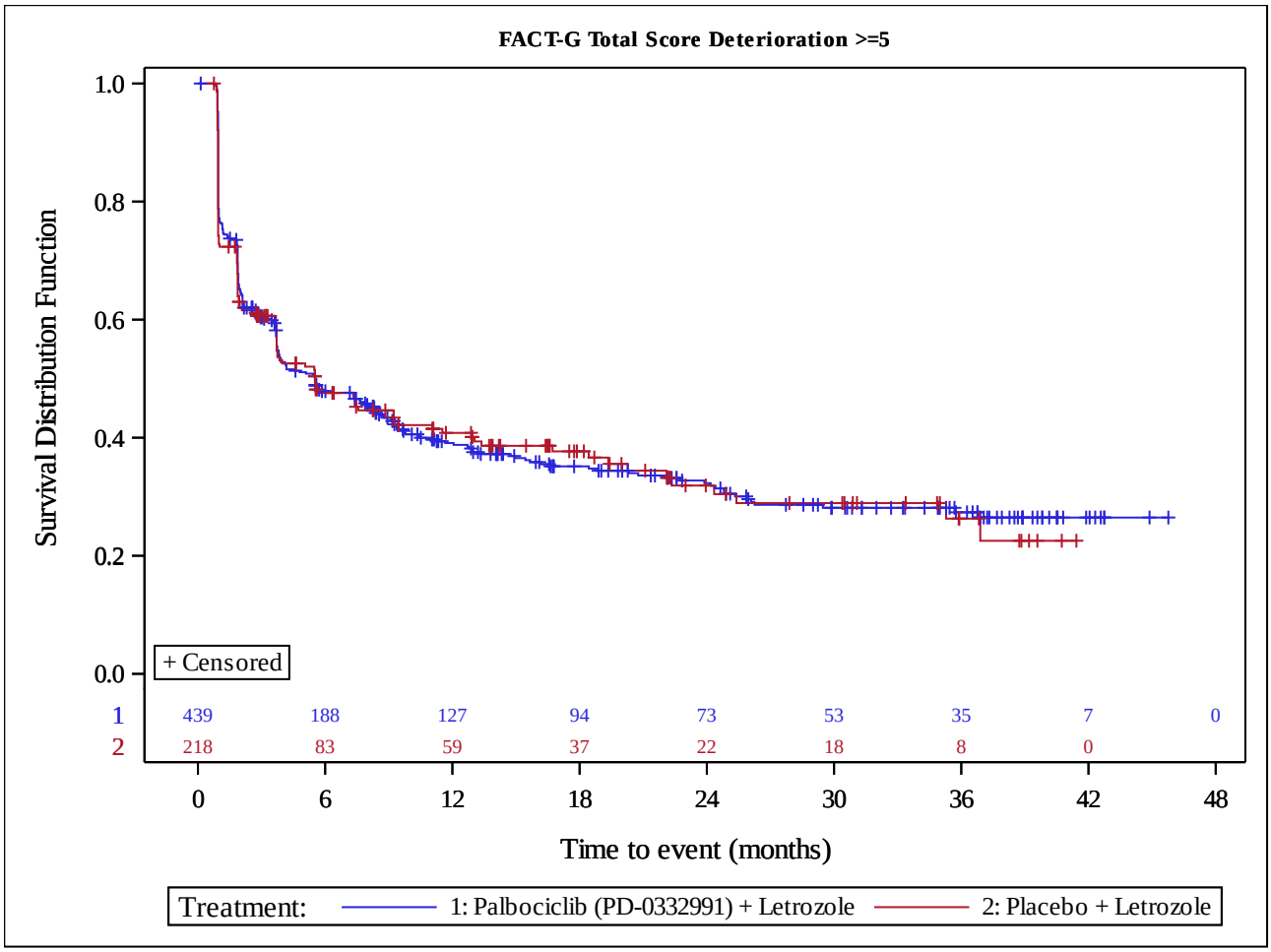


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

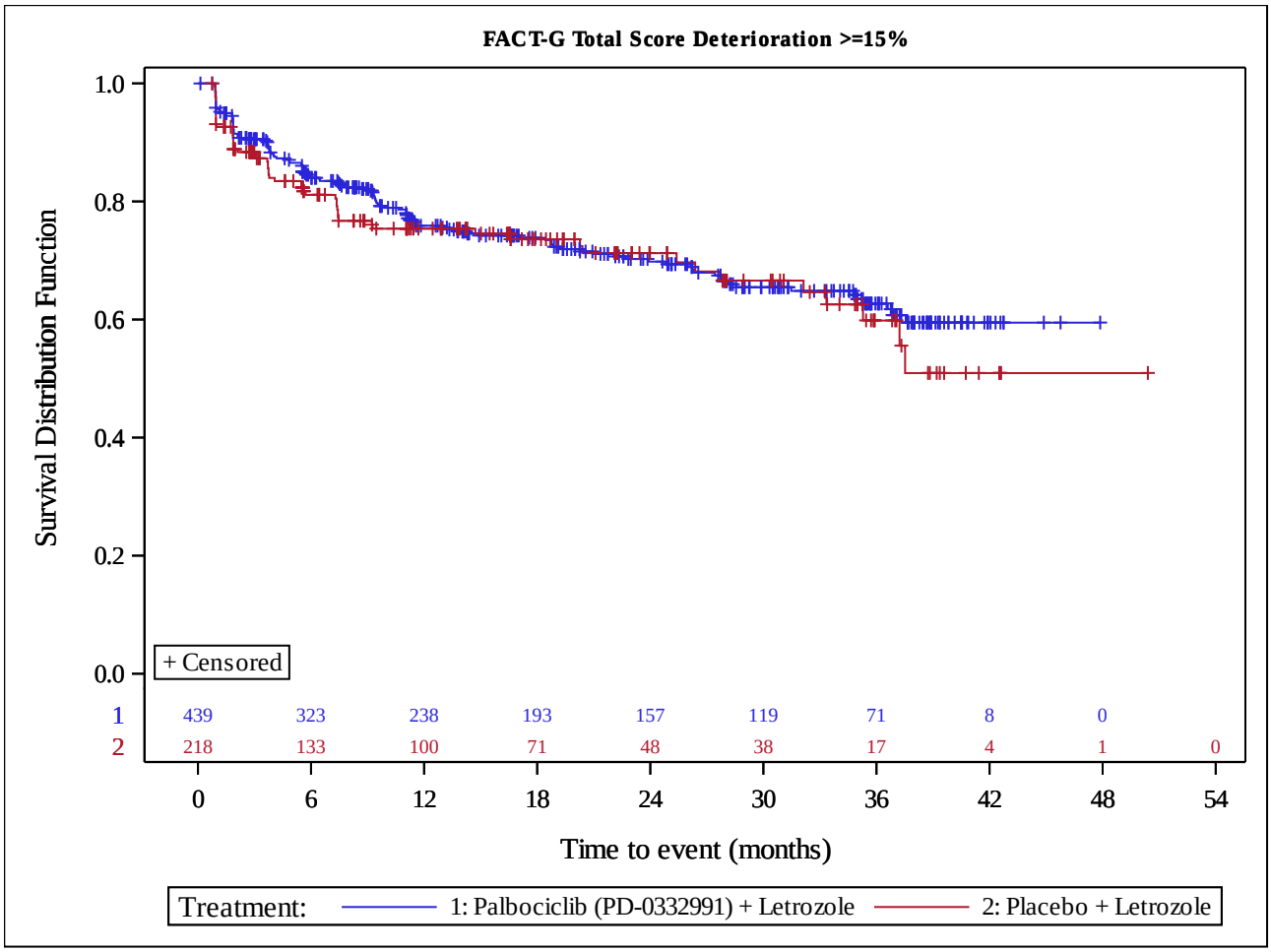


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

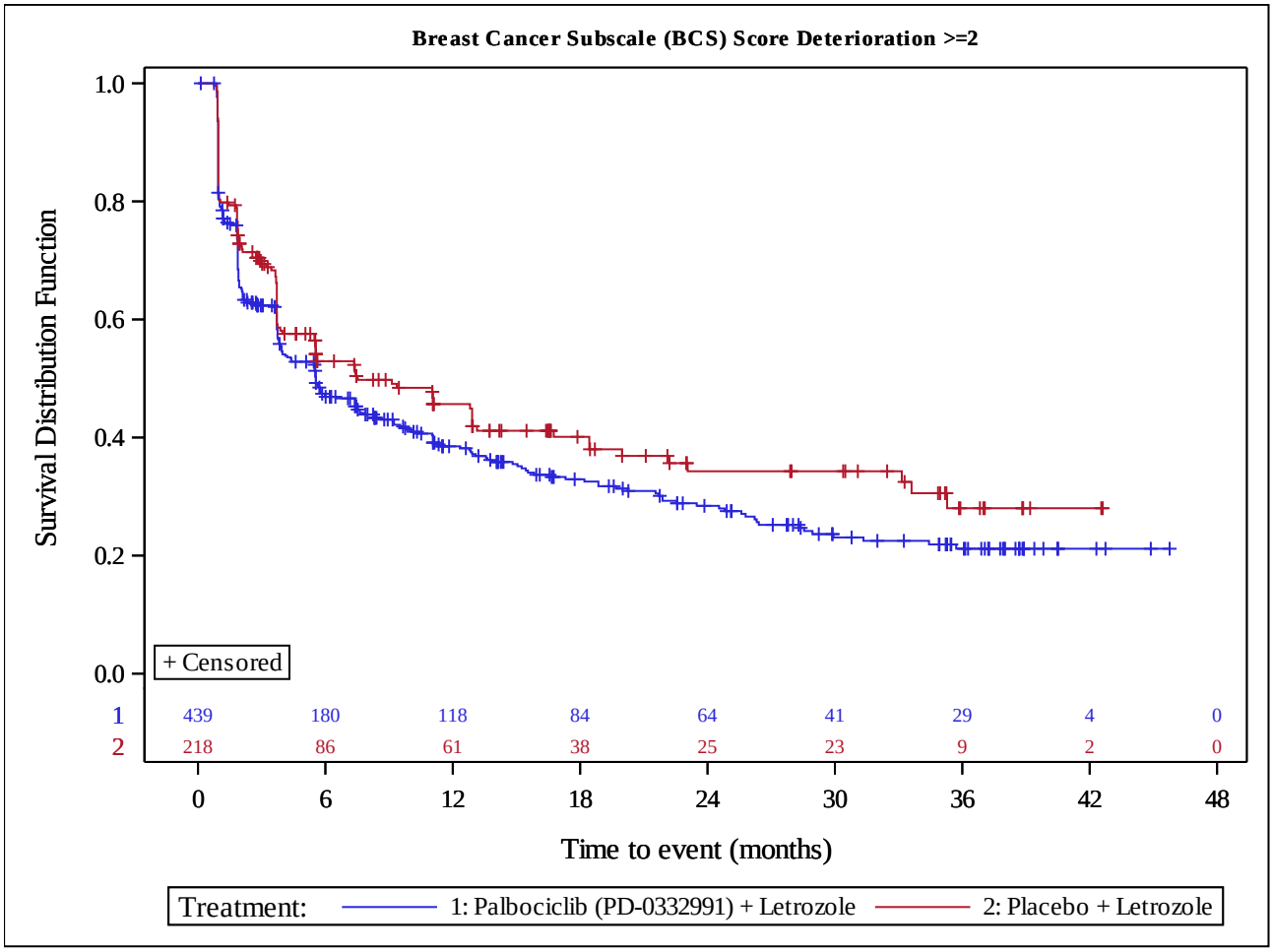


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

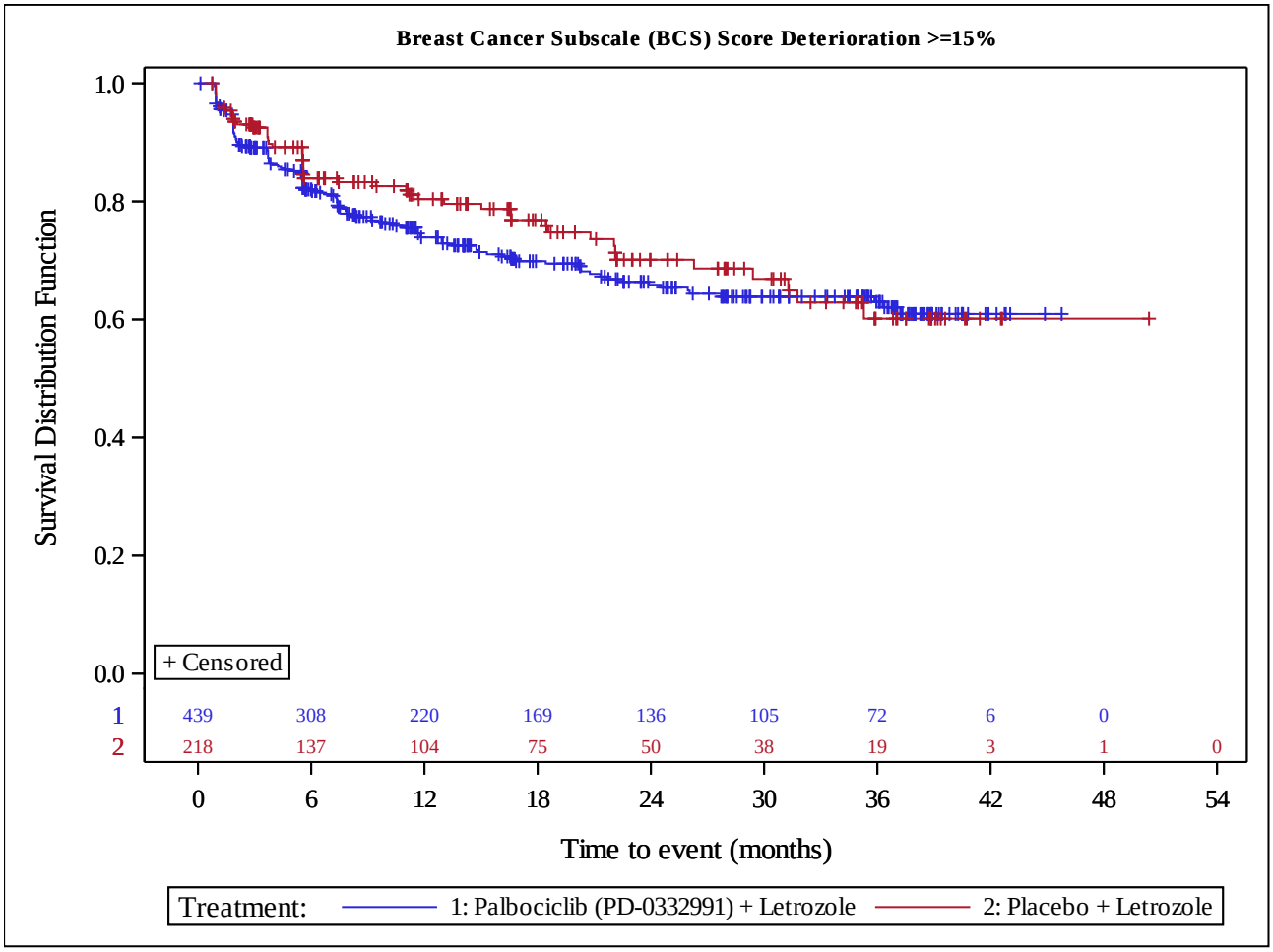


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

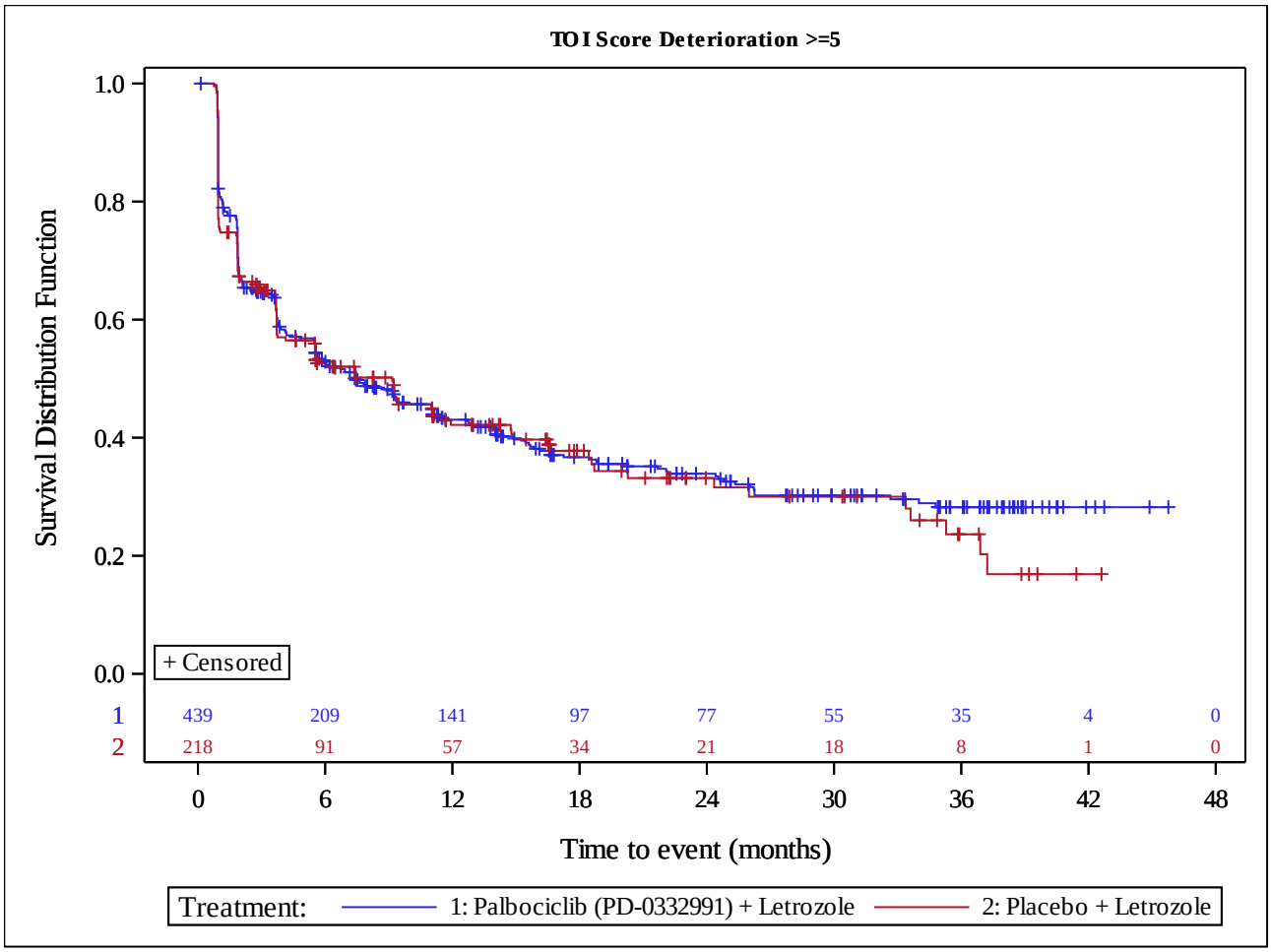


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

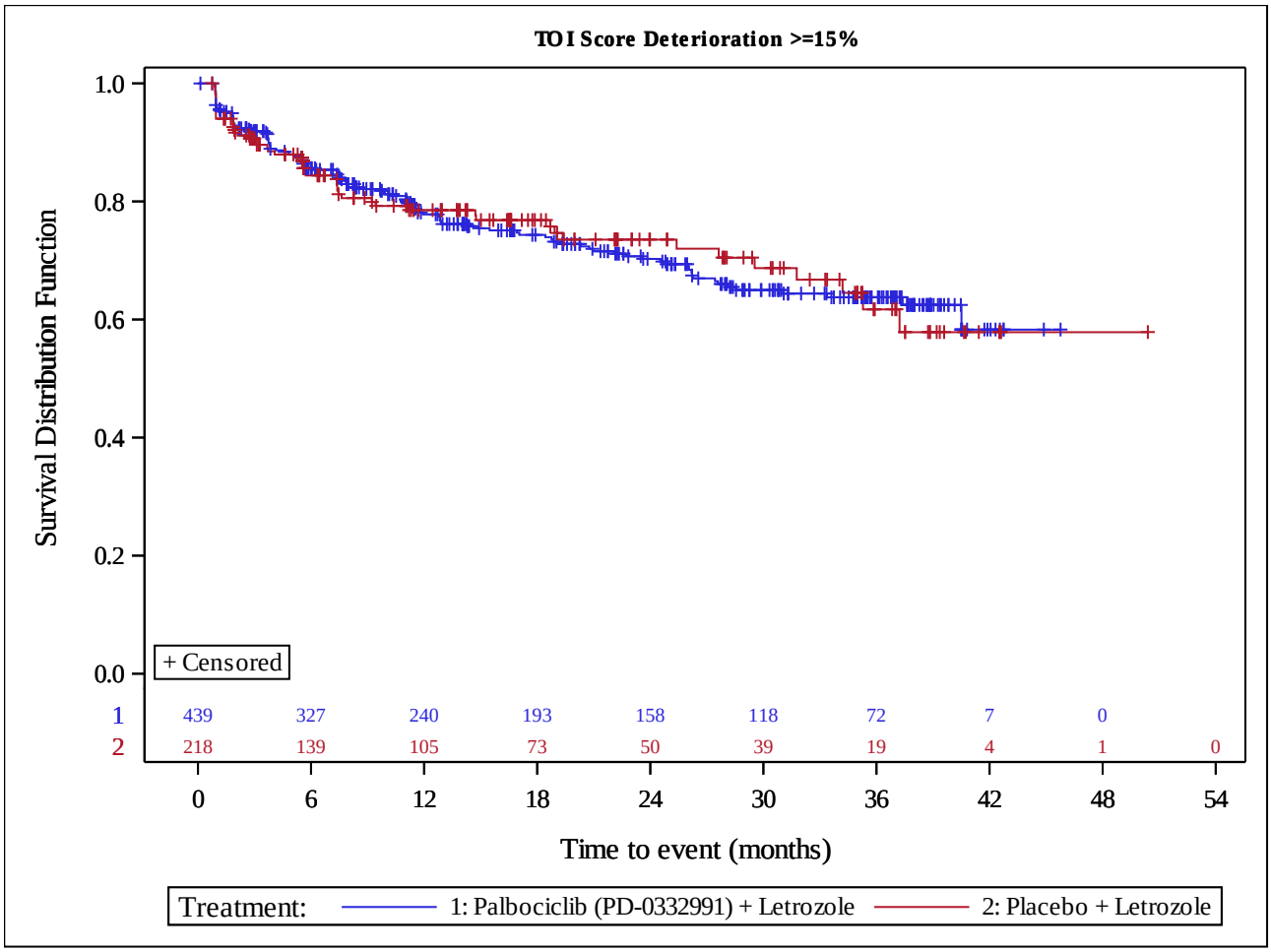


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für TOI Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte				
116/166 (69,9)	5,8 [3,7; 9,2]	99/171 (57,9)	7,6 [5,6; 12,9]	1,17 [0,89; 1,53]; 0,2383
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%				
51/166 (30,7)	NE [41,3; NE]	45/171 (26,3)	NE [38,7; NE]	1,00 [0,67; 1,49]; 0,9822

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte				
124/166 (74,7)	3,8 [2,0; 5,8]	116/171 (67,8)	3,7 [1,9; 7,4]	1,02 [0,79; 1,31]; 0,8855
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%				
59/166 (35,5)	NE [29,6; NE]	56/171 (32,7)	49,8 [17,5; NE]	0,93 [0,64; 1,34]; 0,6830
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
104/166 (62,7)	7,6 [5,6; 9,6]	95/171 (55,6)	7,4 [3,9; 15,1]	1,03 [0,78; 1,36]; 0,8436
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%				
53/166 (31,9)	NE [26,8; NE]	48/171 (28,1)	NE [25,8; NE]	0,92 [0,62; 1,37]; 0,6918
TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte				
108/166 (65,1)	6,1 [4,0; 9,6]	101/171 (59,1)	8,7 [5,5; 14,8]	1,07 [0,82; 1,41]; 0,6029
TOI Verschlechterung um ≥15%				
57/166 (34,3)	NE [35,6; NE]	44/171 (25,7)	NE [38,7; NE]	1,09 [0,74; 1,62]; 0,6444
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
105/166 (63,3)	8,3 [3,9; 13,0]	107/171 (62,6)	5,7 [3,7; 12,9]	0,89 [0,68; 1,17]; 0,4389
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
60/166 (36,1)	NE [30,4; NE]	53/171 (31,0)	45,2 [24,2; NE]	1,07 [0,74; 1,55]; 0,7230
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
126/166 (75,9)	3,7 [1,9; 4,1]	132/171 (77,2)	1,9 [1,8; 3,7]	0,81 [0,64; 1,04]; 0,0949
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
91/166 (54,8)	13,2 [8,0; 19,0]	96/171 (56,1)	9,4 [7,4; 14,5]	0,79 [0,59; 1,06]; 0,1092

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
112/166 (67,5)	7,6 [5,6; 9,3]	105/171 (61,4)	9,2 [5,6; 11,2]	1,01 [0,78; 1,32]; 0,9173
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
73/166 (44,0)	22,8 [15,0; NE]	67/171 (39,2)	24,2 [16,6; NE]	0,98 [0,70; 1,36]; 0,8923
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
125/166 (75,3)	2,0 [1,9; 4,4]	131/171 (76,6)	1,9 [1,9; 3,7]	0,87 [0,68; 1,12]; 0,3040
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
92/166 (55,4)	15,4 [7,6; 29,6]	86/171 (50,3)	16,6 [9,4; 33,2]	1,00 [0,74; 1,34]; 0,9970

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

BCS: Breast cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G. Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TOI: Trial Outcome Index

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung um die jeweils in der Operationalsisierung festgelegten Punkte bzw. 15 % der Funktionsskalen des FACT-B zeigt in keiner der Skalen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Subskalen befinden sich in Anhang 4-G.

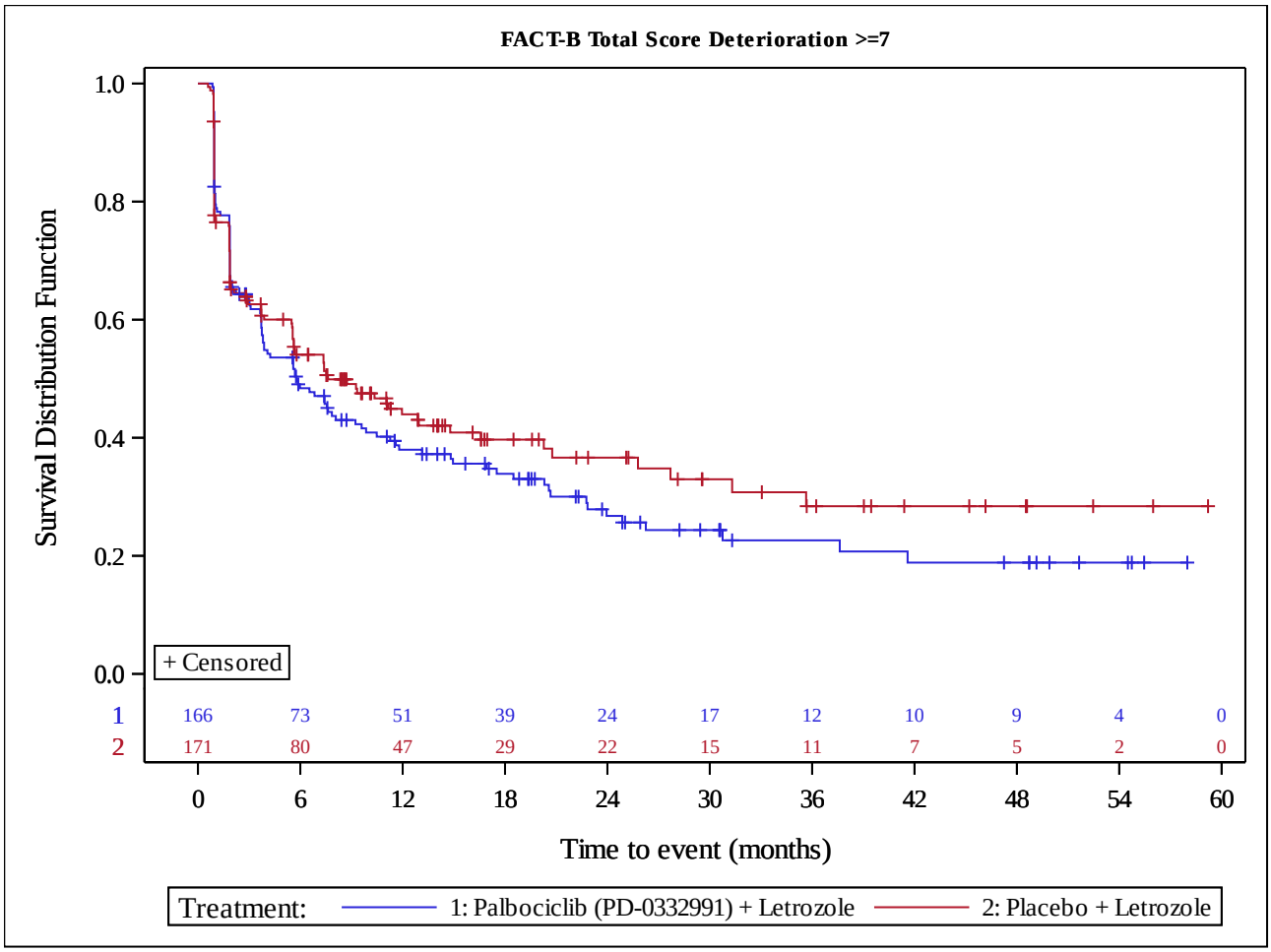


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

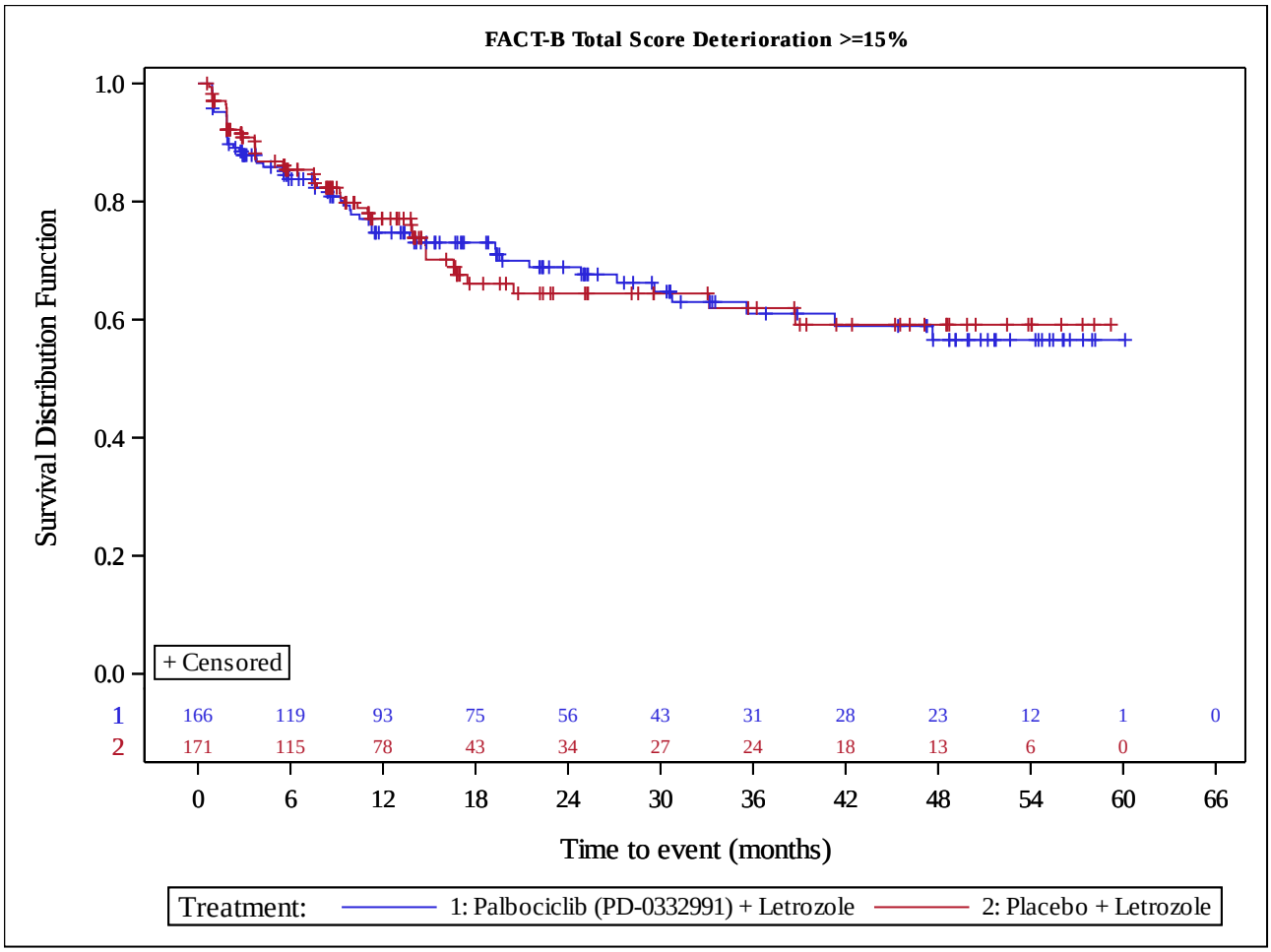


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

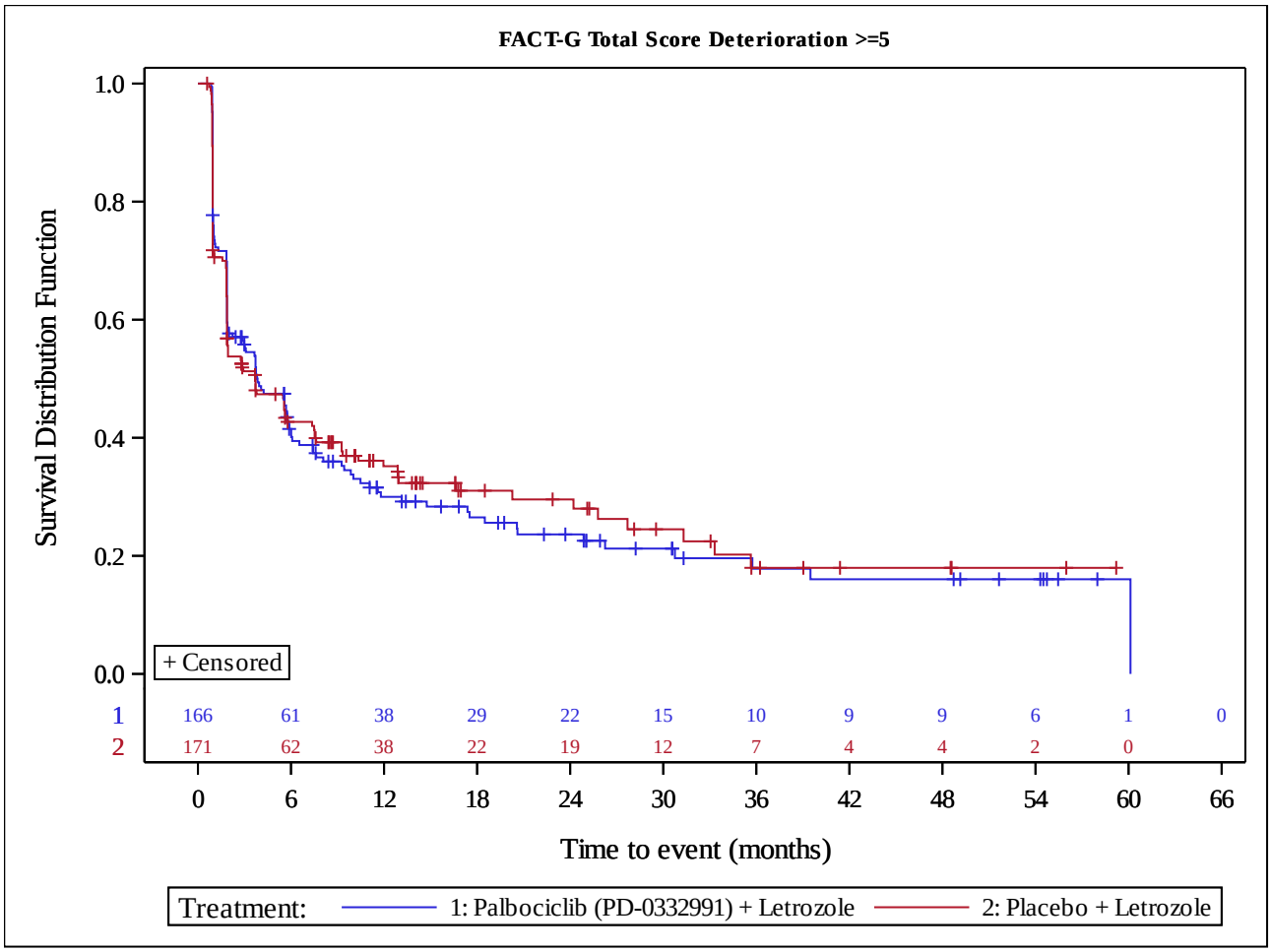


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

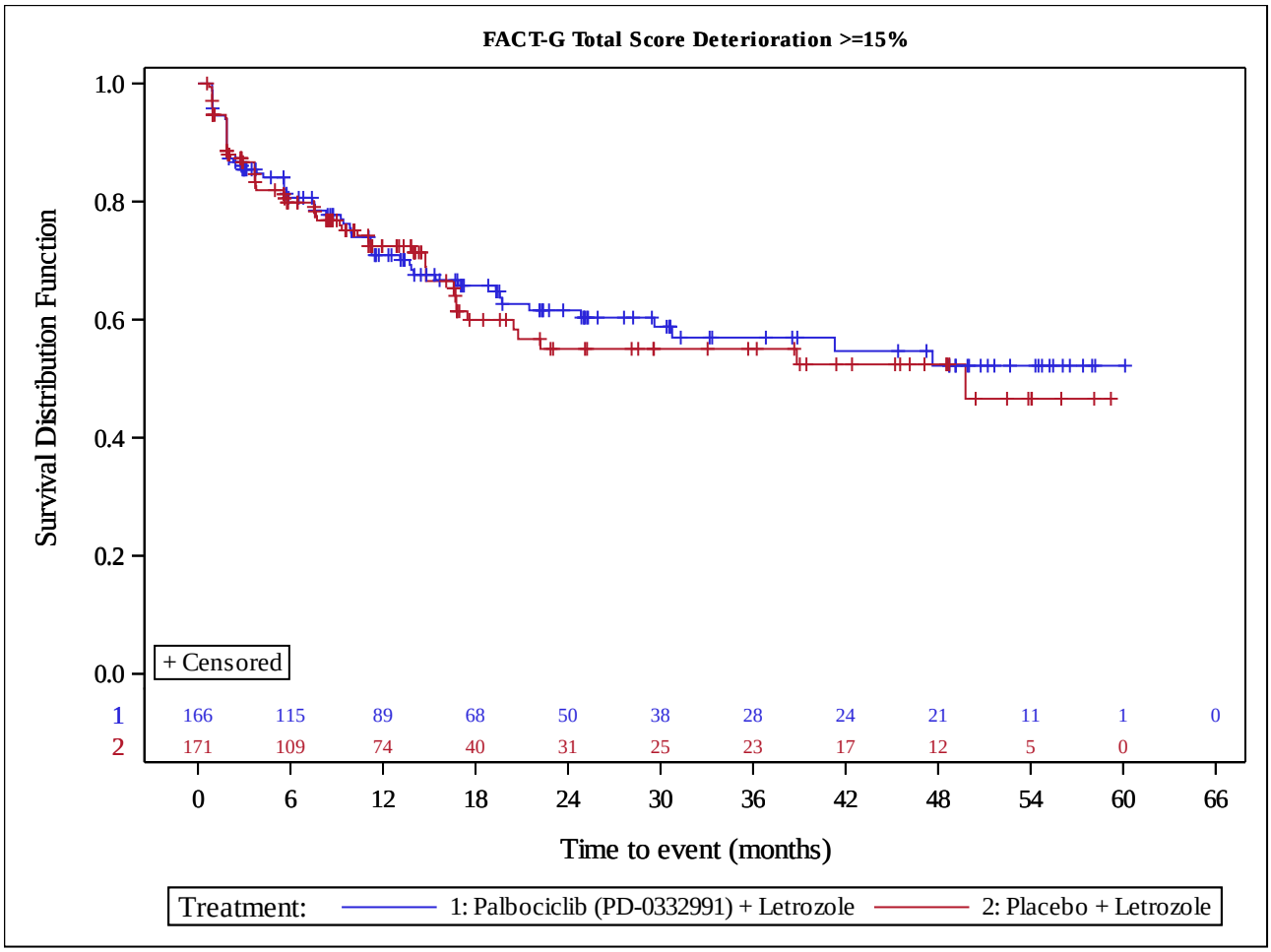


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

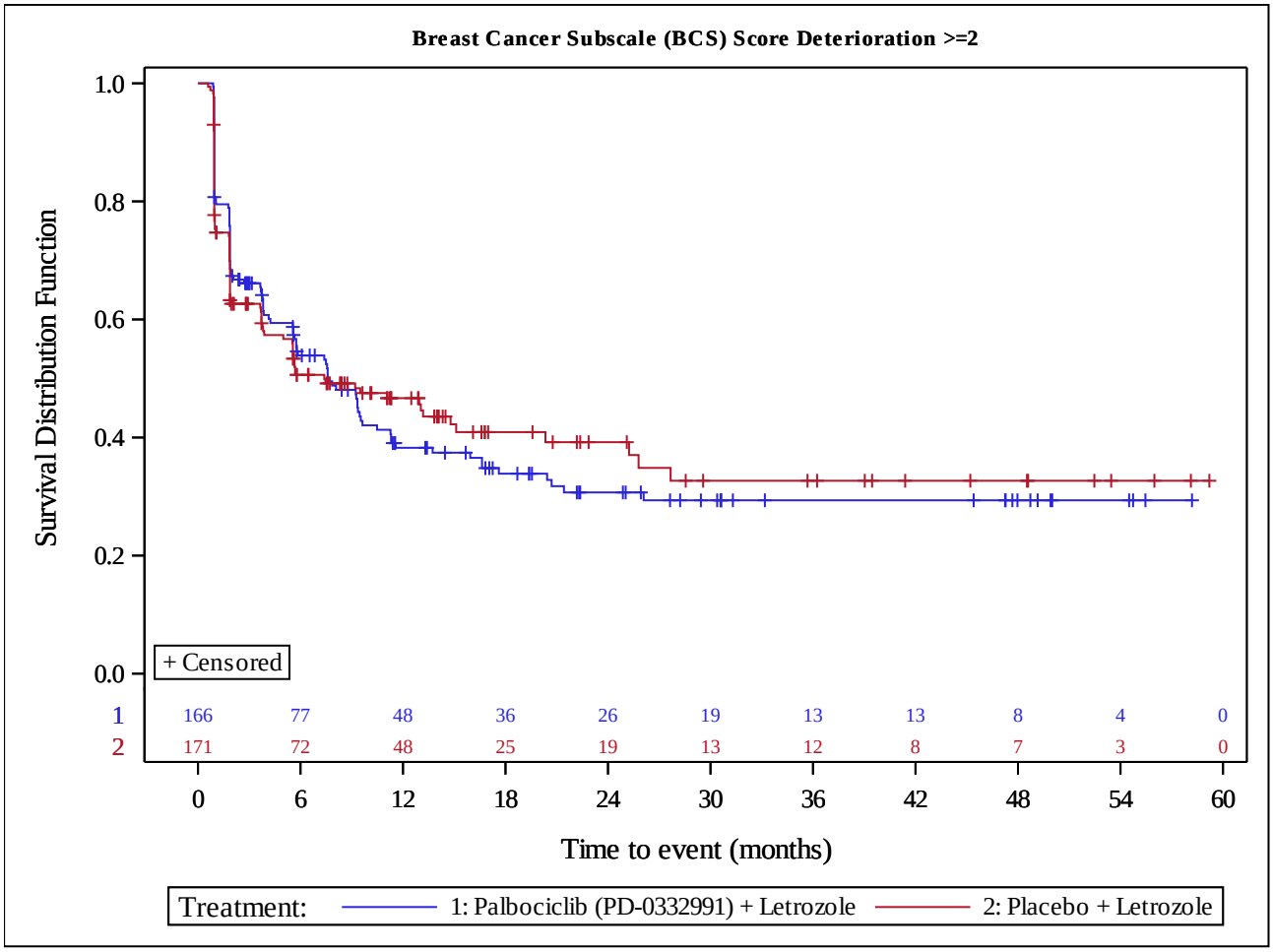


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

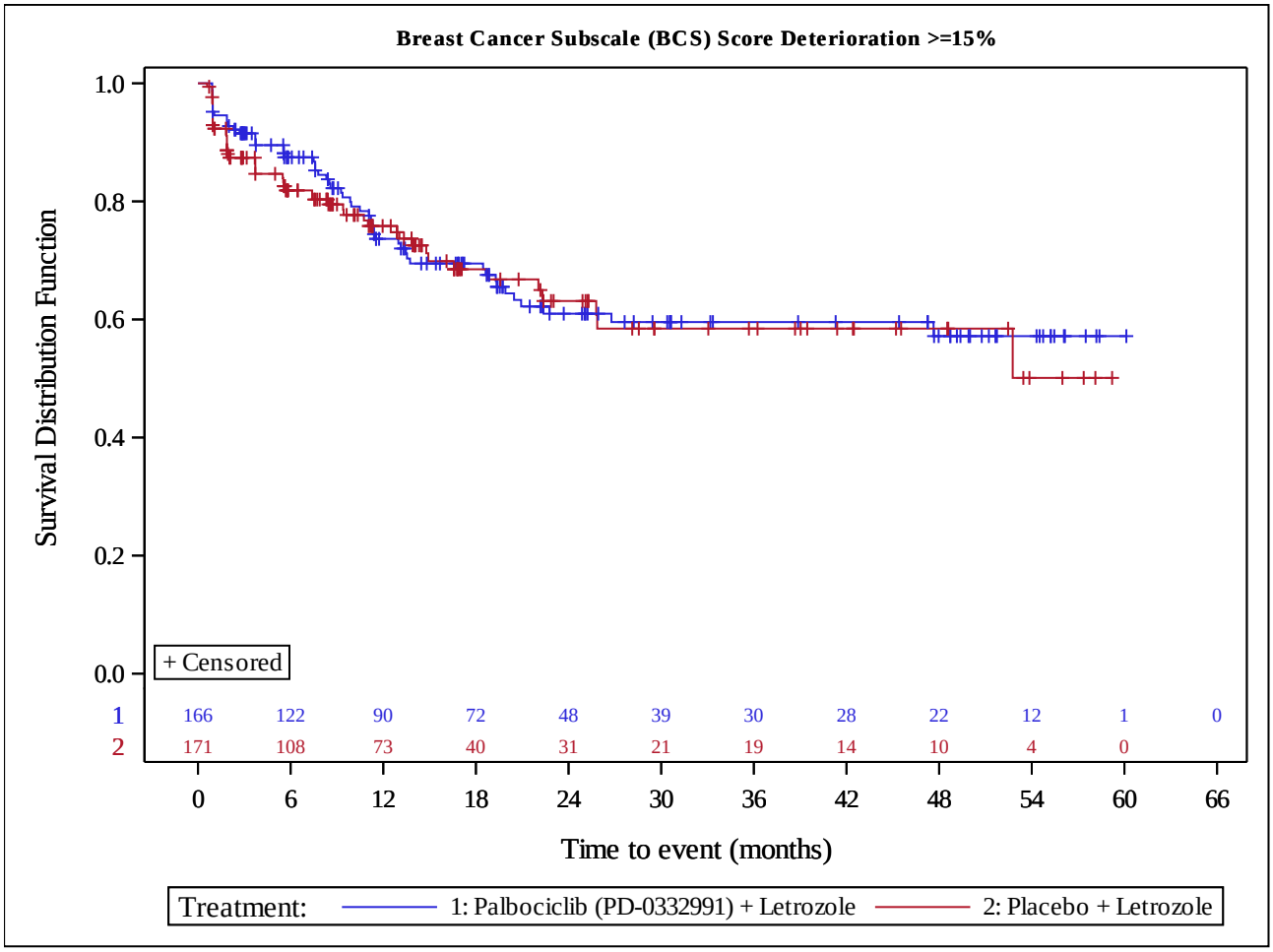


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

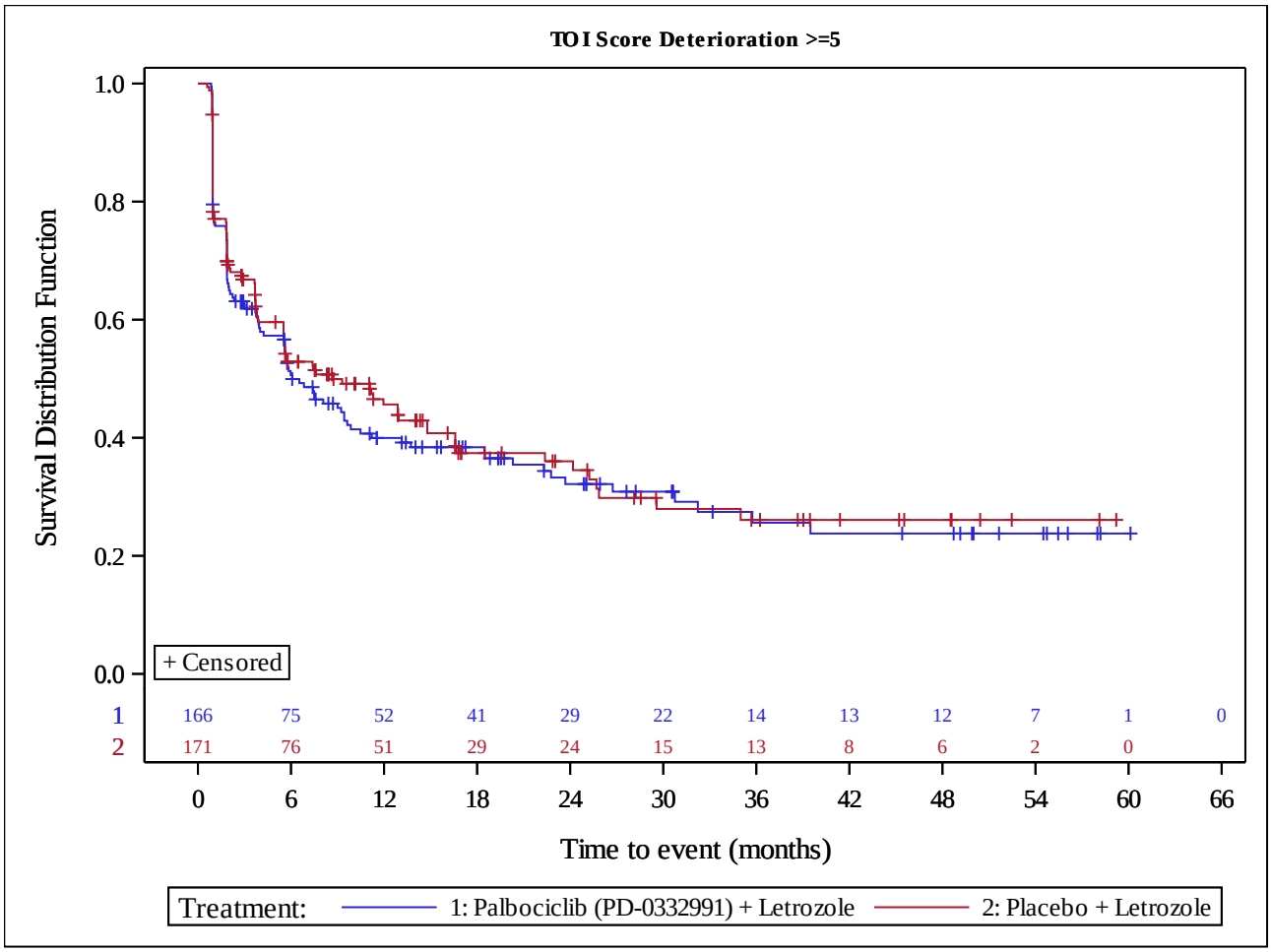


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

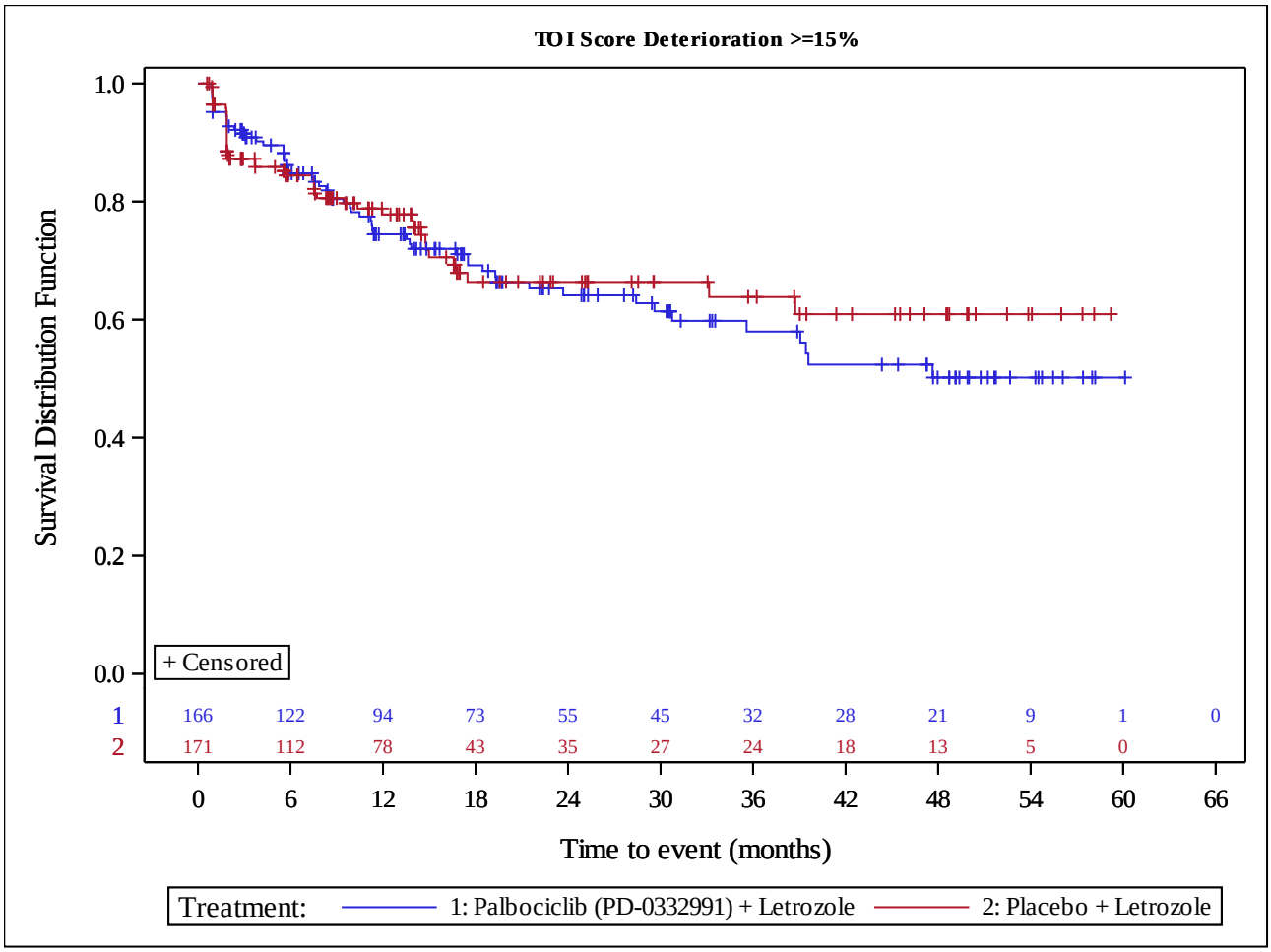


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für TOI Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-4)

Tabelle 4-59: Ergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
	N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
FACT-B Gesamtscore						
Palbociclib+Letrozol	431	101,5±19,12	431	-0,8±0,72	-0,61 [-3,11; 1,88] p = 0,629	-0,04 [-0,20; 0,12] p = 0,626
Placebo+Letrozol	215	103,2±18,66	215	-0,2±1,05		
FACT-G Gesamtscore						
Palbociclib+Letrozol	430	77,7±15,46	430	-1,0±0,59	-0,09 [-2,13; 1,95] p = 0,928	-0,01 [-0,17; 0,16] p = 0,928
Placebo+Letrozol	214	79,1±15,43	214	-0,9±0,86		
Breast Cancer Subscale (BCS)						
Palbociclib+Letrozol	434	24,0±5,62	434	0,1±0,20	-0,66 [-1,37; 0,04] p = 0,063	-0,16 [-0,32; 0,01] p = 0,061
Placebo+Letrozol	216	24,2±5,46	216	0,7±0,30		
TOI						
Palbociclib+Letrozol	430	63,4±13,62	430	-0,5±0,50	-0,97 [-2,69; 0,75] p = 0,268	-0,09 [-0,26; 0,07] p = 0,265
Placebo+Letrozol	214	64,3±13,25	214	0,5±0,73		
Körperliches Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	436	21,9±5,46	436	-0,7±0,19	-0,33 [-1,00; 0,34] p = 0,332	-0,08 [-0,24; 0,08] p = 0,328
Placebo+Letrozol	217	21,8±5,39	217	-0,4±0,28		

Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
	N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Soziales/ familiäres Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	435	21,8±5,91	435	-0,8±0,20	-0,03 [-0,74; 0,67] p = 0,931	-0,01 [-0,17; 0,16] p = 0,930
Placebo+Letrozol	216	22,2±5,59	216	-0,8±0,30		
Emotionales Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	436	16,3±4,67	436	0,6±0,16	0,23 [-0,34; 0,80] p = 0,427	0,07 [-0,10; 0,23] p = 0,422
Placebo+Letrozol	217	16,6±4,71	217	0,3±0,24		
Funktionales Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	436	17,5±6,02	436	0,1±0,21	-0,19 [-0,92; 0,53] p = 0,597	-0,04 [-0,21; 0,12] p = 0,593
Placebo+Letrozol	216	18,3±5,97	216	0,3±0,30		

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

BCS: Breast Cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall; MMMR: Mixed effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl der Patientinnen; SD: Standardabweichung; TOI: Trial Outcome Index

Der Baseline- der Funktionsskalen des FACT-B ist vergleichbar zwischen dem Palbocilib + Letrozol und dem Placebo + Letrozol Behandlungsarm. Die Auswertung zur Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt in keiner der Skalen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

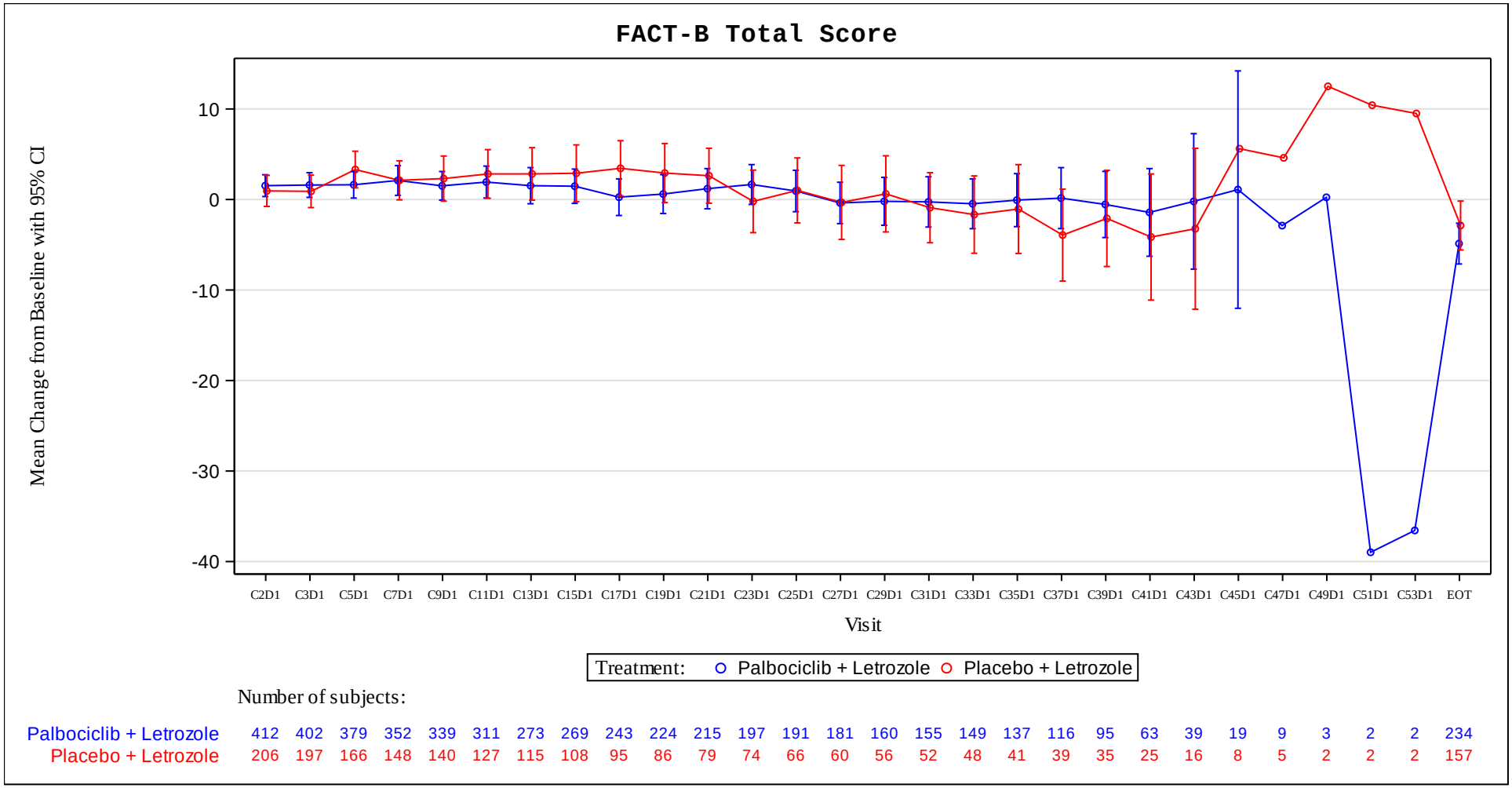


Abbildung 4-36: Grafische Zusammenfassung der Änderung von FACT-B Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

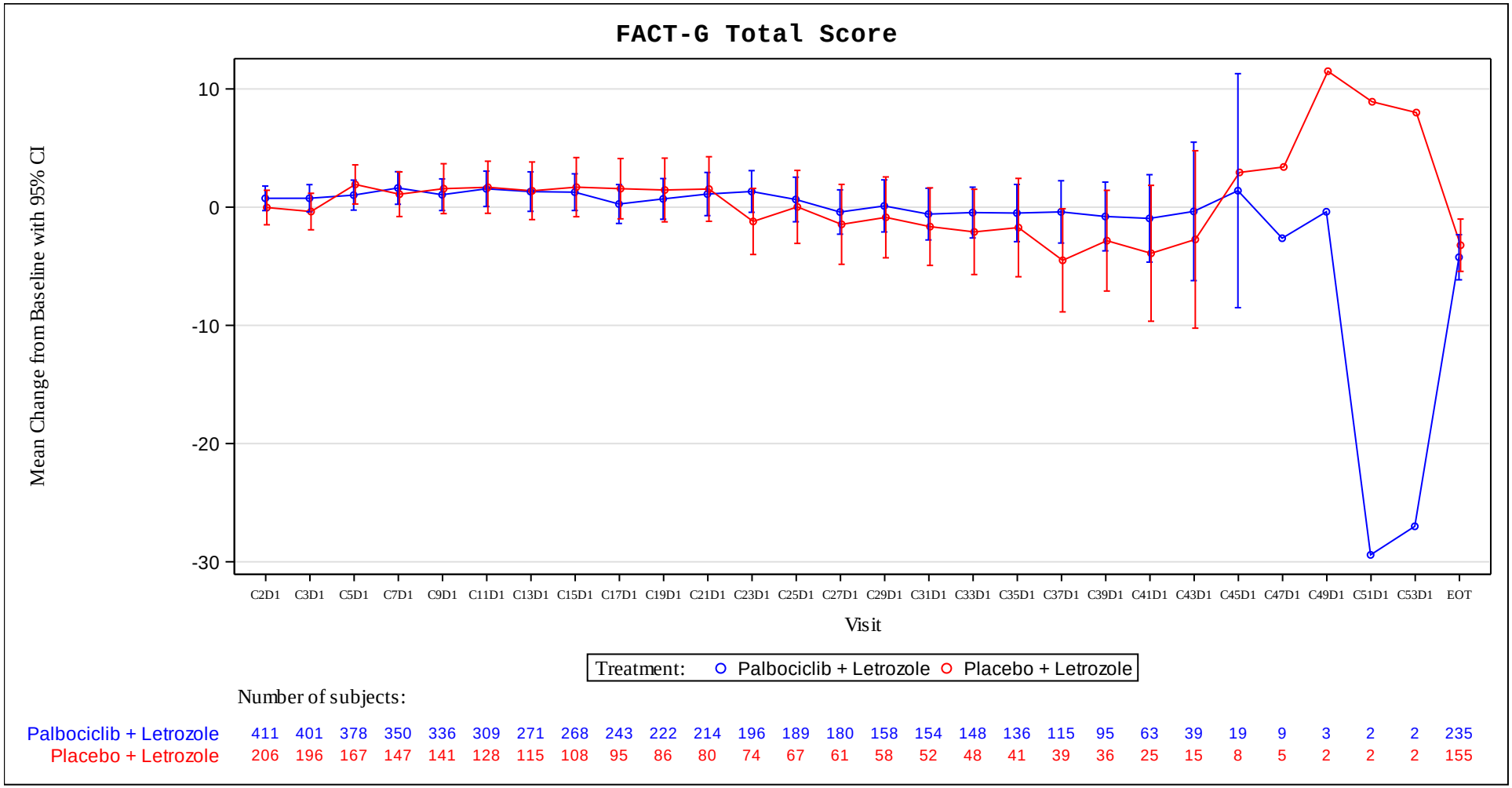


Abbildung 4-37: Grafische Zusammenfassung der Änderung von FACT-G-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

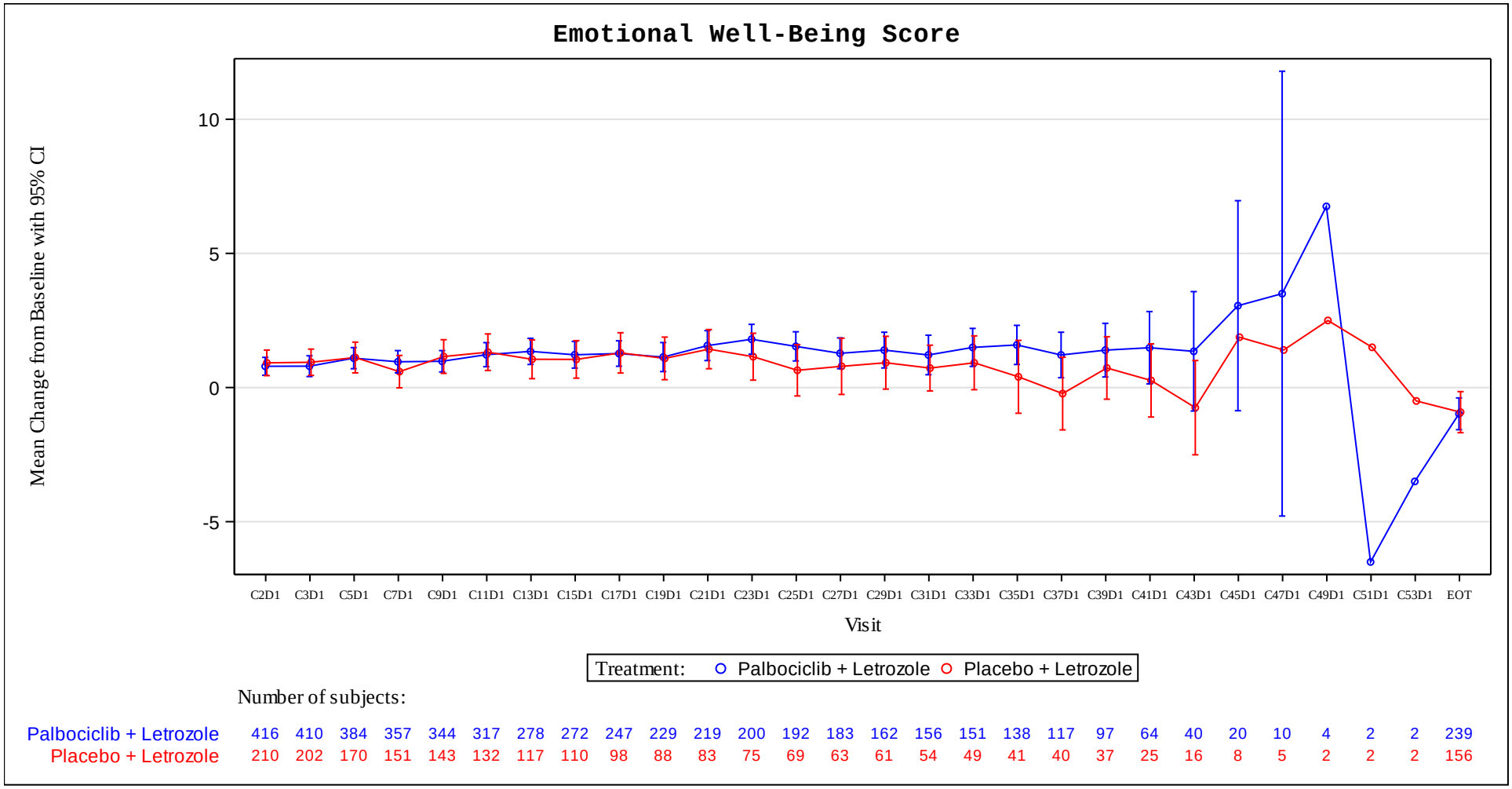


Abbildung 4-38: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Emotionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

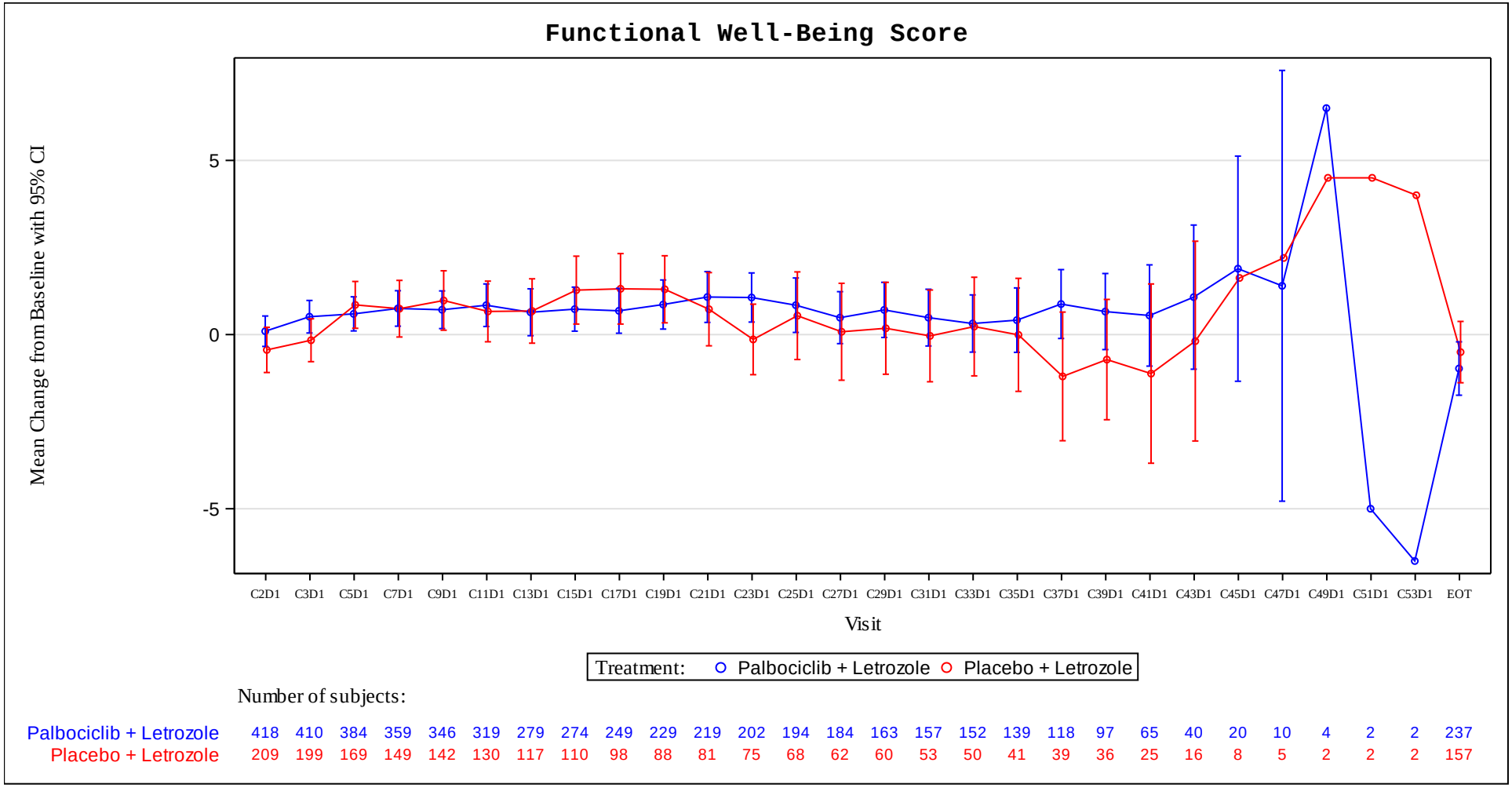


Abbildung 4-39: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Funktionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-2)

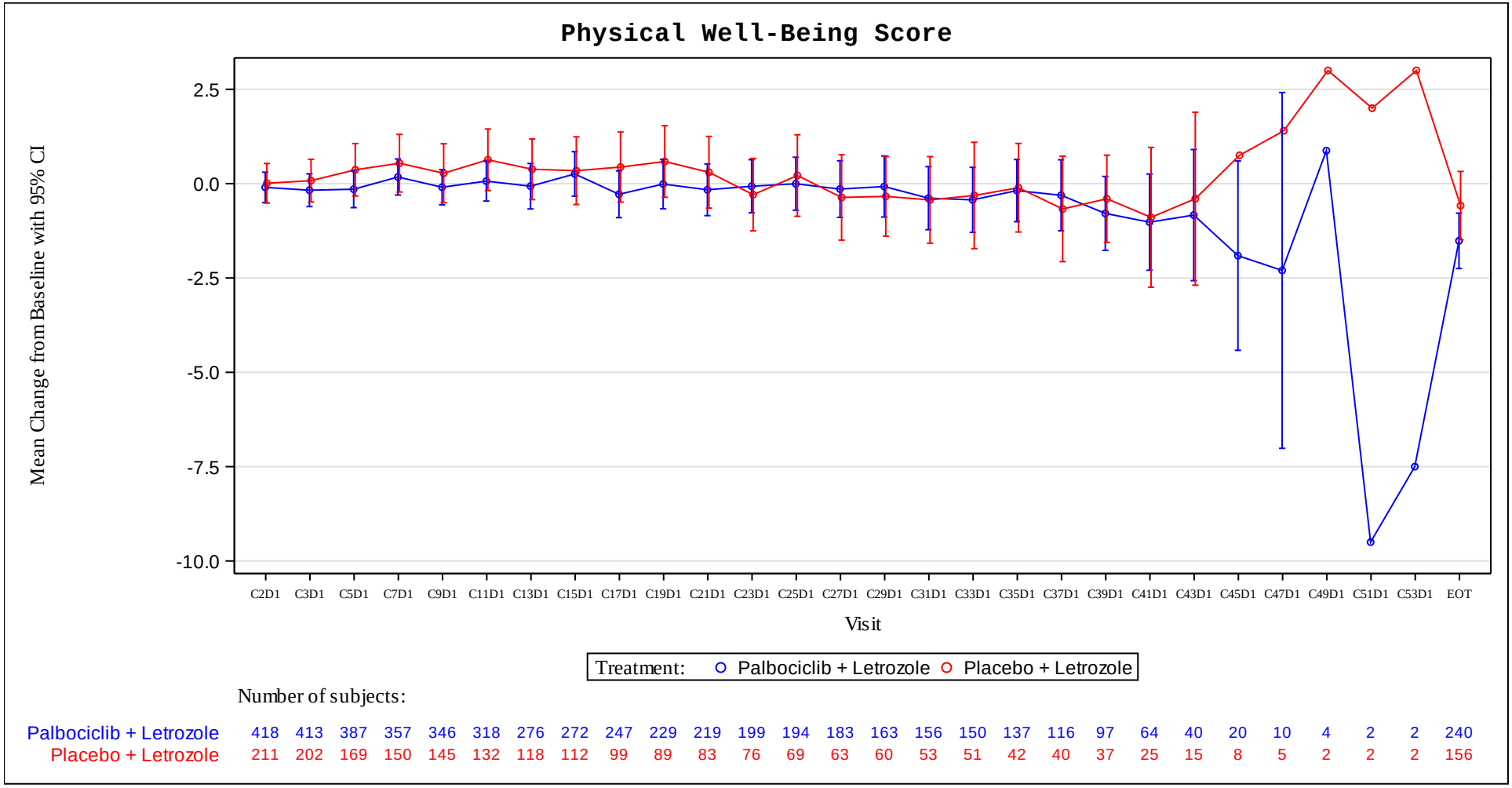


Abbildung 4-40: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Körperliches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Studie PALOMA-2)

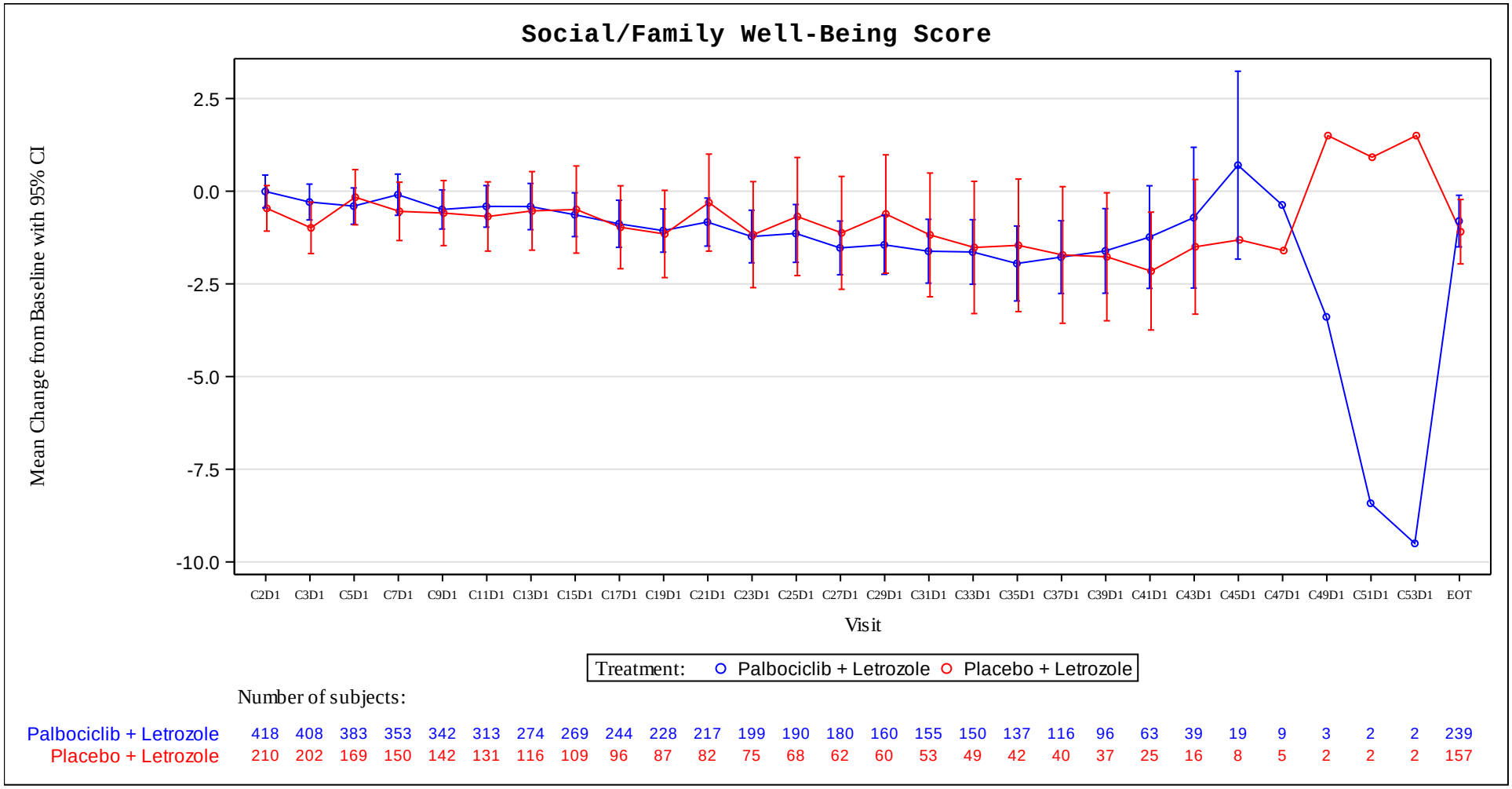


Abbildung 4-41: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Soziales/ familiäres Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-2)

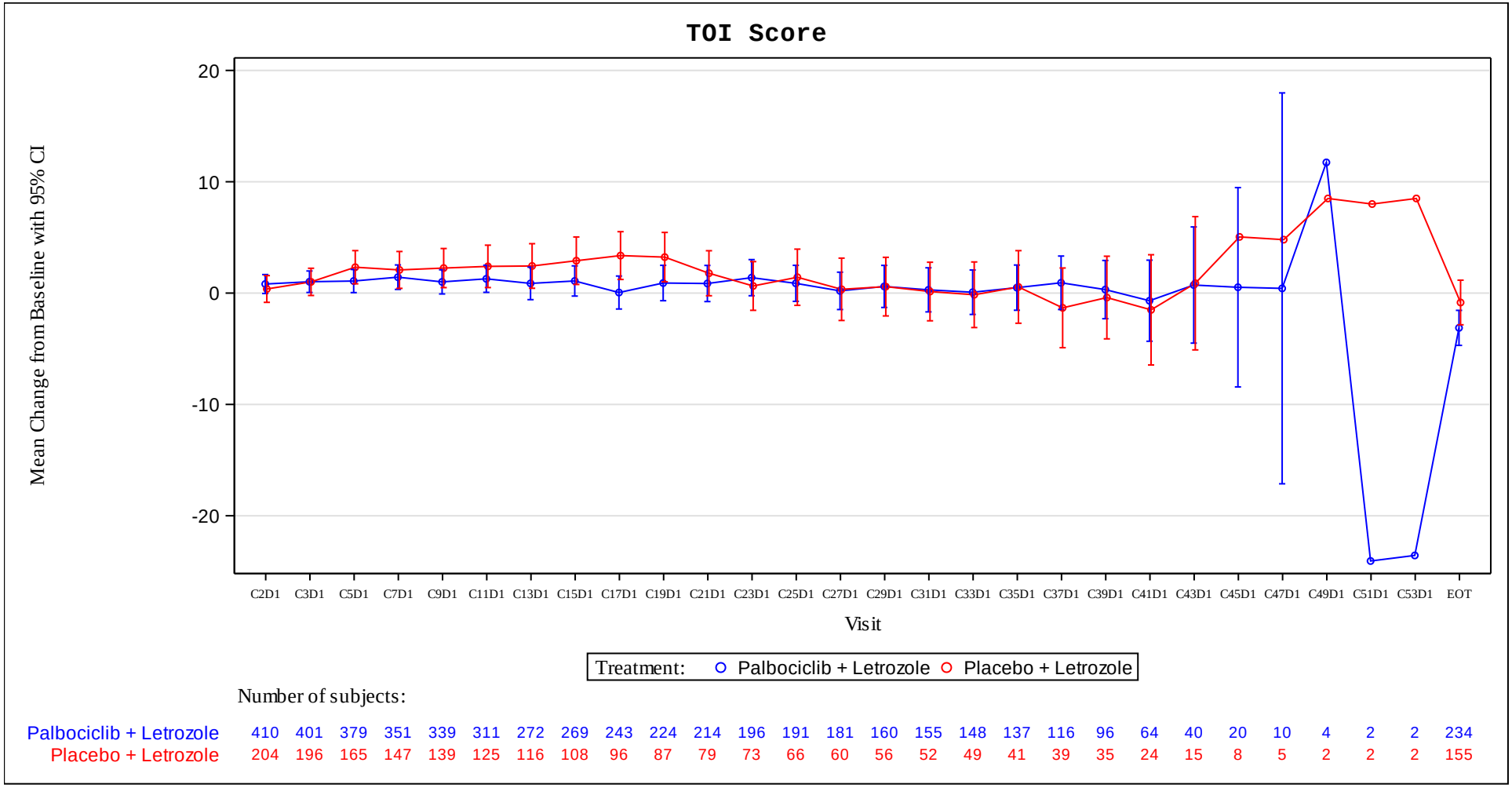


Abbildung 4-42: Grafische Zusammenfassung der Änderung von TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-2)

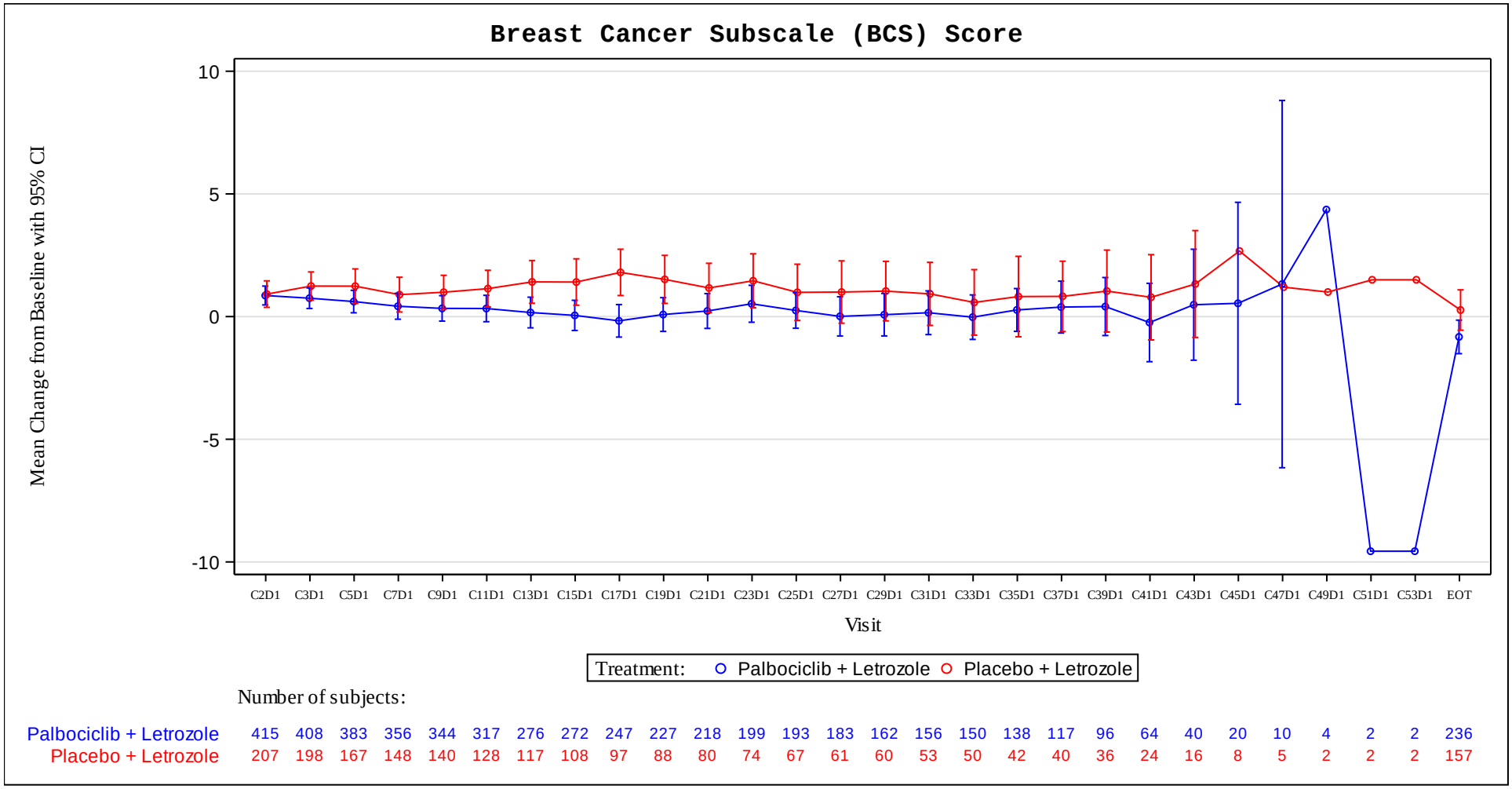


Abbildung 4-43: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Breast Cancer Subscale (BCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-2)

Tabelle 4-60: Ergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)

Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
	N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
FACT-B Gesamtscore						
Palbociclib+Letrozol	166	107,0±19,53	166	-1,5±1,23	0,48 [-2,97; 3,92] p = 0,786	0,03 [-0,18; 0,24] p = 0,787
Placebo+Letrozol	171	106,7±17,92	171	-2,0±1,26		
FACT-G Gesamtscore						
Palbociclib+Letrozol	166	82,7±16,24	166	-1,4±1,03	1,24 [-1,65; 4,13] p = 0,400	0,09 [-0,12; 0,31] p = 0,401
Placebo+Letrozol	171	83,0±14,77	171	-2,7±1,05		
Breast Cancer Subscale (BCS)						
Palbociclib+Letrozol	166	24,3±5,10	166	0,2±0,29	-0,56 [-1,39; 0,26] p = 0,179	-0,15 [-0,36; 0,07] p = 0,181
Placebo+Letrozol	171	23,7±5,08	171	0,8±0,30		
TOI						
Palbociclib+Letrozol	166	65,6±12,83	166	-0,4±0,87	0,32 [-2,12; 2,76] p = 0,798	0,03 [-0,19; 0,24] p = 0,799
Placebo+Letrozol	171	65,1±12,24	171	-0,7±0,89		
Körperliches Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	166	22,8±4,35	166	0,0±0,32	0,38 [-0,53; 1,29] p = 0,416	0,09 [-0,13; 0,30] p = 0,418
Placebo+Letrozol	171	22,6±4,43	171	-0,4±0,33		

Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
	N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Soziales/ familiäres Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	166	23,2±6,07	166	-1,6±0,32	0,06 [-0,84; 0,96] p = 0,898	0,01 [-0,20; 0,23] p = 0,898
Placebo+Letrozol	171	23,7±4,49	171	-1,6±0,33		
Emotionales Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	166	18,1±4,43	166	0,5±0,28	0,19 [-0,60; 0,97] p = 0,643	0,05 [-0,16; 0,26] p = 0,644
Placebo+Letrozol	171	17,9±4,70	171	0,3±0,29		
Funktionales Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	166	18,5±6,59	166	-0,1±0,38	0,58 [-0,48; 1,63] p = 0,285	0,12 [-0,10; 0,33] p = 0,287
Placebo+Letrozol	171	18,8±6,25	171	-0,7±0,39		

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

BCS: Breast Cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; SD: Standardabweichung; TOI: Trial Outcome Index

Der Baseline- der Funktionsskalen des FACT-B ist vergleichbar zwischen dem Palbocilic + Letrozol und dem Placebo + Letrozol Behandlungsarm .Die Auswertung zur Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt keiner der Skalen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

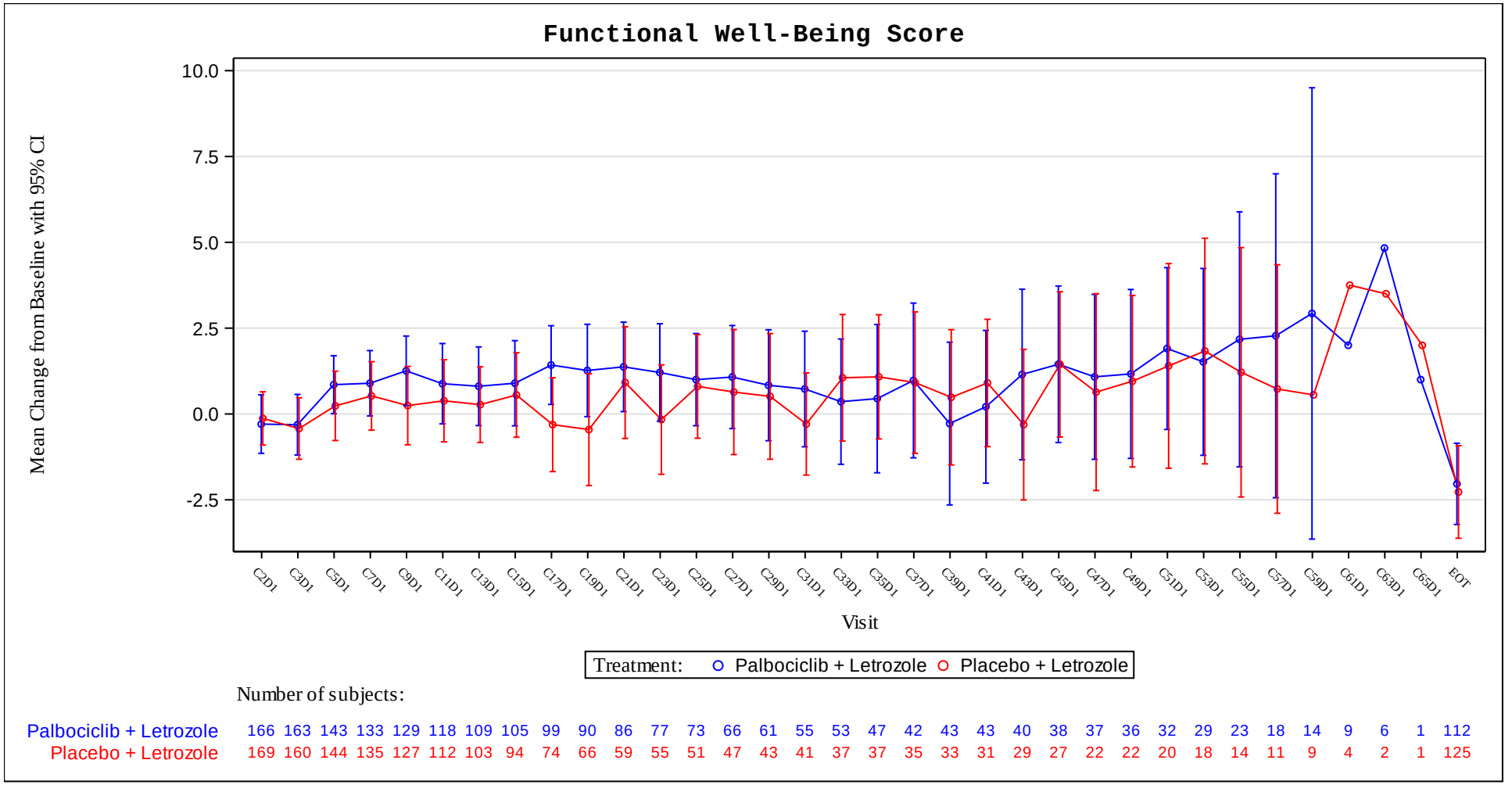


Abbildung 4-44: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Funktionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-4)

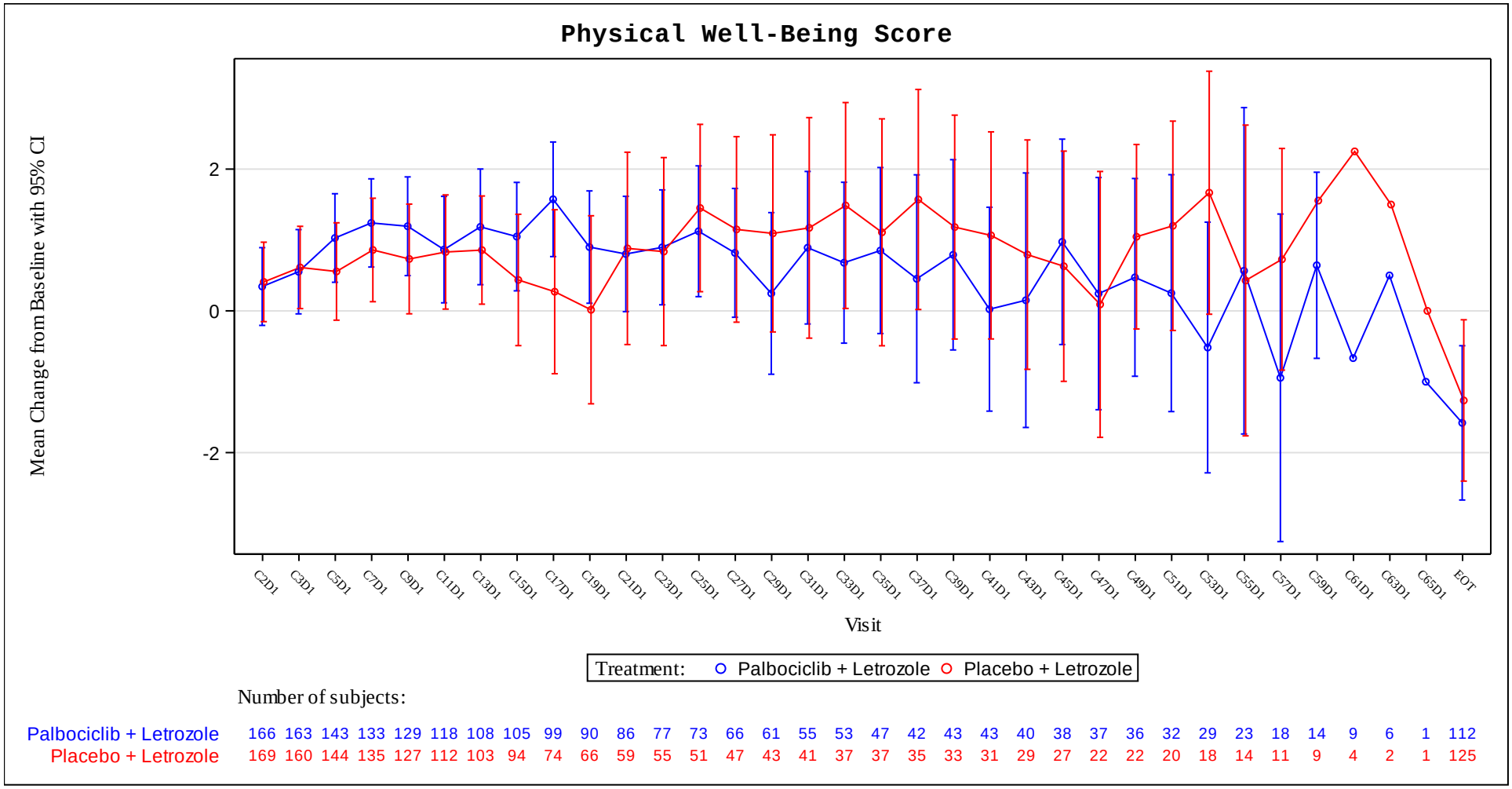


Abbildung 4-45: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Körperliches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-4)

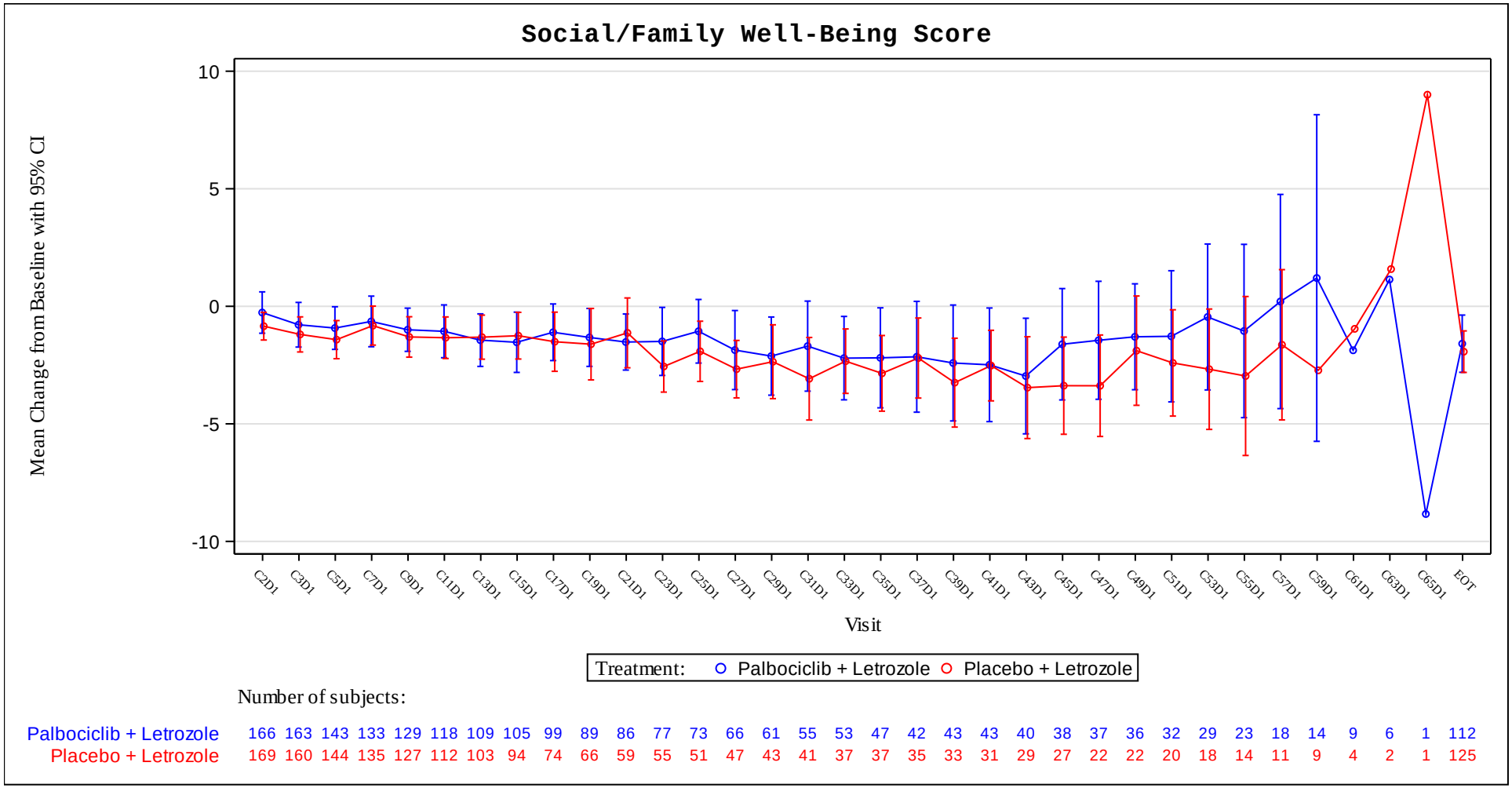


Abbildung 4-46: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Soziales/ familiäres Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-4)

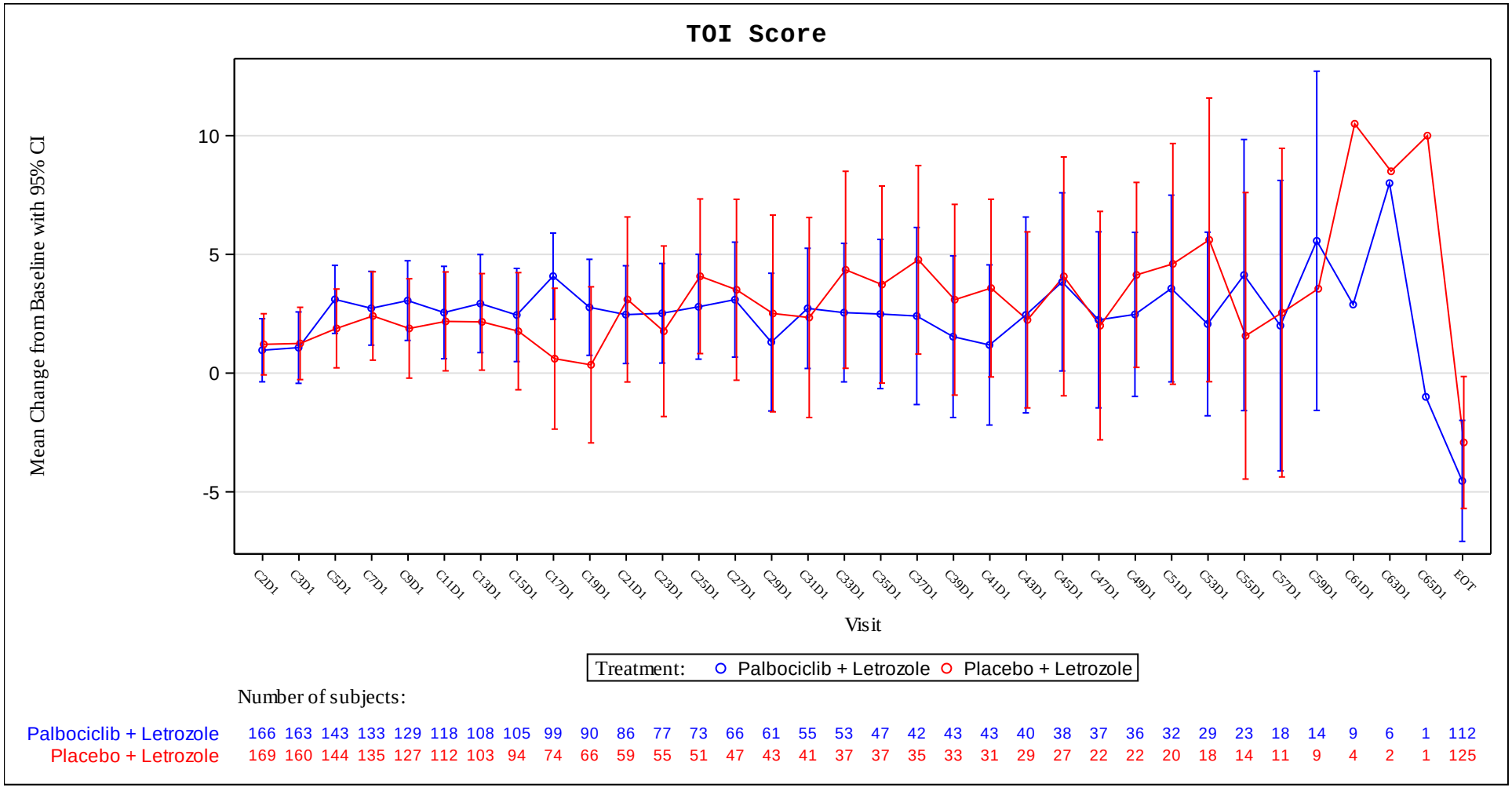


Abbildung 4-47: Grafische Zusammenfassung der Änderung von TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, Studie PALOMA-4)

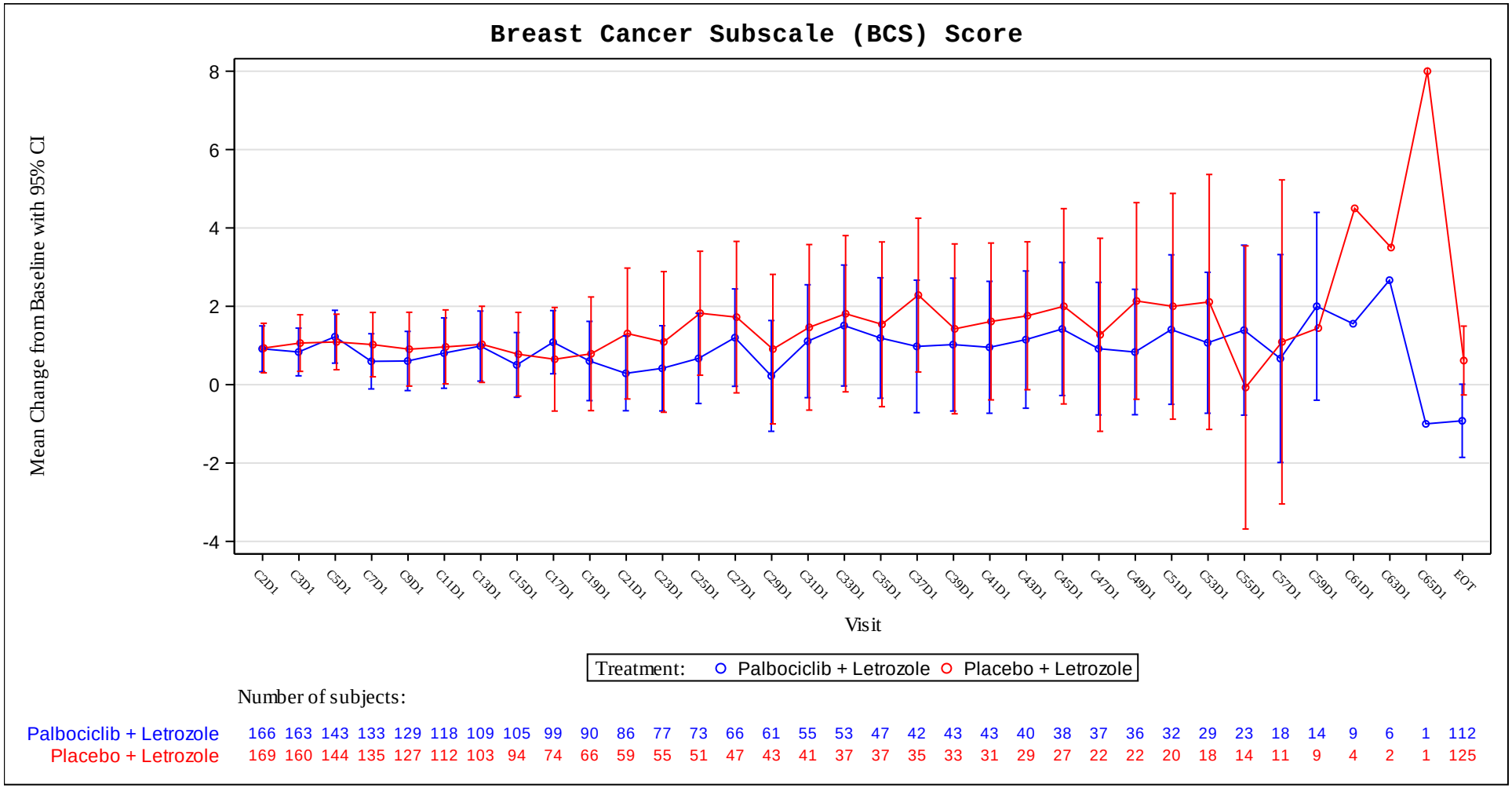


Abbildung 4-48: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Breast Cancer Subscale (BCS) aus RCT mit dem zu bewertenden A (PRO-Population, Studie PALOMA-4)

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.

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunkts Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B sind in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Tabelle 4-61: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FACT-B (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Zeitpunkt	**Palbociclib+Letrozol (N=613)**		**Placebo+Letrozol (N=393)**	
	Patientinnen in der Studie N (%)	**Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)**	**Patientinnen in der Studie N (%)**	**Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)**
FACT-B Gesamtscore				
Baseline	613 (100,0)	601 (98,0)	393 (100,0)	389 (99,0)
Zyklus 2 Tag 1	602 (98,2)	584 (97,0)	387 (98,5)	378 (97,7)
Zyklus 3 Tag 1	592 (96,6)	573 (96,8)	367 (93,4)	360 (98,1)
Zyklus 5 Tag 1	540 (88,1)	531 (98,3)	319 (81,2)	312 (97,8)
Zyklus 7 Tag 1	500 (81,6)	493 (98,6)	293 (74,6)	285 (97,3)
Zyklus 9 Tag 1	488 (79,6)	477 (97,7)	276 (70,2)	270 (97,8)
Zyklus 11 Tag 1	447 (72,9)	436 (97,5)	248 (63,1)	242 (97,6)
Zyklus 13 Tag 1	400 (65,3)	389 (97,3)	227 (57,8)	221 (97,4)
Zyklus 15 Tag 1	387 (63,1)	380 (98,2)	210 (53,4)	204 (97,1)
Zyklus 17 Tag 1	360 (58,7)	351 (97,5)	177 (45,0)	171 (96,6)
Zyklus 19 Tag 1	331 (54,0)	321 (97,0)	158 (40,2)	153 (96,8)
Zyklus 21 Tag 1	318 (51,9)	308 (96,9)	145 (36,9)	140 (96,6)
Zyklus 23 Tag 1	292 (47,6)	281 (96,2)	134 (34,1)	130 (97,0)
Zyklus 25 Tag 1	278 (45,4)	270 (97,1)	122 (31,0)	119 (97,5)
Zyklus 27 Tag 1	257 (41,9)	253 (98,4)	112 (28,5)	109 (97,3)
Zyklus 29 Tag 1	234 (38,2)	228 (97,4)	105 (26,7)	101 (96,2)

Zeitpunkt	Palbociclib+Letrozol (N=613)		Placebo+Letrozol (N=393)	
	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)	Patientinnen in der Studie N (%)	Davon mindestens eine Frage beantwortet n (%)
Zyklus 31 Tag 1	222 (36,2)	215 (96,8)	96 (24,4)	94 (97,9)
Zyklus 33 Tag 1	211 (34,4)	206 (97,6)	89 (22,6)	85 (95,5)
Zyklus 35 Tag 1	190 (31,0)	187 (98,4)	81 (20,6)	78 (96,3)
Zyklus 37 Tag 1	166 (27,1)	161 (97,0)	75 (19,1)	75 (100,0)
Zyklus 39 Tag 1	145 (23,7)	141 (97,2)	70 (17,8)	69 (98,6)
Zyklus 41 Tag 1	110 (17,9)	110 (100,0)	56 (14,2)	56 (100,0)
Zyklus 43 Tag 1	81 (13,2)	80 (98,8)	45 (11,5)	45 (100,0)
Zyklus 45 Tag 1	60 (9,8)	57 (95,0)	35 (8,9)	35 (100,0)
Zyklus 47 Tag 1	47 (7,7)	46 (97,9)	29 (7,4)	27 (93,1)
Zyklus 49 Tag 1	40 (6,5)	40 (100,0)	24 (6,1)	24 (100,0)
Zyklus 51 Tag 1	34 (5,5)	34 (100,0)	22 (5,6)	22 (100,0)
Zyklus 53 Tag 1	32 (5,2)	31 (96,9)	20 (5,1)	20 (100,0)
Zyklus 55 Tag 1	24 (3,9)	23 (95,8)	15 (3,8)	14 (93,3)
Zyklus 57 Tag 1	18 (2,9)	18 (100,0)	11 (2,8)	11 (100,0)
Zyklus 59 Tag 1	15 (2,4)	14 (93,3)	9 (2,3)	9 (100,0)
Zyklus 61 Tag 1	9 (1,5)	9 (100,0)	4 (1,0)	4 (100,0)
Zyklus 63 Tag 1	6 (1,0)	6 (100,0)	2 (0,5)	2 (100,0)
Zyklus 65 Tag 1	1 (0,2)	1 (100,0)	1 (0,3)	1 (100,0)
Behandlungsende	413 (67,4)	350 (84,7)	324 (82,4)	283 (87,3)

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte				
389/605 (64,3)	7,4 [5,6; 9,2]	220/389 (56,6)	8,8 [5,7; 11,2]	1,10 [0,93; 1,30]; 0,2410 Interaktionstest: 0,5871
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%				
153/605 (25,3)	NE [NE; NE]	93/389 (23,9)	NE [NE; NE]	0,92 [0,71; 1,20]; 0,5542 Interaktionstest: 0,6408
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte				
410/605 (67,8)	5,1 [3,7; 6,0]	249/389 (64,0)	5,5 [3,7; 7,4]	1,00 [0,85; 1,17]; 0,9944 Interaktionstest: 0,8667
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%				
186/605 (30,7)	NE [47,6; NE]	115/389 (29,6)	49,8 [37,2; NE]	0,91 [0,72; 1,15]; 0,4380 Interaktionstest: 0,8912
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
398/605 (65,8)	5,7 [5,5; 7,6]	217/389 (55,8)	7,5 [5,6; 12,9]	1,14 [0,96; 1,35]; 0,1205 Interaktionstest: 0,3713
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%				
183/605 (30,2)	NE [NE; NE]	99/389 (25,4)	NE [52,8; NE]	1,07 [0,84; 1,37]; 0,5817 Interaktionstest: 0,3582
TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte				
383/605 (63,3)	7,4 [5,6; 9,4]	232/389 (59,6)	9,2 [5,6; 11,3]	1,00 [0,84; 1,18]; 0,9816 Interaktionstest: 0,5112
TOI Verschlechterung um ≥15%				
179/605 (29,6)	NE [40,5; NE]	96/389 (24,7)	NE [NE; NE]	1,04 [0,81; 1,34]; 0,7505 Interaktionstest: 0,7322

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
416/605 (68,8)	4,6 [3,7; 5,8]	260/389 (66,8)	4,6 [3,7; 5,6]	0,91 [0,78; 1,07]; 0,2789 Interaktionstest: 0,8478
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
263/605 (43,5)	30,4 [23,7; NE]	140/389 (36,0)	37,2 [24,2; NE]	1,07 [0,87; 1,31]; 0,5459 Interaktionstest: 0,9850
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
420/605 (69,4)	4,1 [3,7; 5,6]	273/389 (70,2)	3,0 [1,9; 3,7]	0,85 [0,72; 0,99]; 0,0395 Interaktionstest: 0,6939
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
282/605 (46,6)	20,6 [16,4; 31,3]	186/389 (47,8)	13,1 [11,0; 22,3]	0,85 [0,71; 1,03]; 0,0994 Interaktionstest: 0,6984
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
386/605 (63,8)	7,8 [6,5; 9,7]	231/389 (59,4)	9,3 [7,4; 12,9]	1,01 [0,85; 1,19]; 0,9156 Interaktionstest: 0,9683
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
249/605 (41,2)	40,5 [26,3; NE]	156/389 (40,1)	27,5 [20,3; 35,3]	0,90 [0,74; 1,11]; 0,3384 Interaktionstest: 0,5518
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte				
421/605 (69,6)	4,2 [3,7; 5,7]	275/389 (70,7)	3,6 [1,9; 3,7]	0,89 [0,76; 1,04]; 0,1481 Interaktionstest: 0,7814
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%				
270/605 (44,6)	27,9 [22,5; 37,5]	167/389 (42,9)	25,9 [18,4; 35,3]	0,97 [0,79; 1,18]; 0,7590 Interaktionstest: 0,9165

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121) a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). BCS: Breast Cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TOI: Trial Outcome Index				

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der beiden RCT PALOMA-2 und PALOMA-4 zeigen beim Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B mit Ausnahme der Subskala Soziales/ familiäres Wohlbefinden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Die p-Werte der Interaktiontest zeigen, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen der PALOMA-2 und PALOMA-4 Studie bestehen.

Für die Subskala Soziales/ familiäres Wohlbefinden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR 95%-KI: 0,85 [0,72; 0,99]; p = 0,0395 zugunsten von Palbociclib + Letrozol. Der p-Wert des Interaktionstest (p = 0,6939) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.

Die nachfolgenden dargestellten Forest-Plots dient zur veranschaulichen der Ergebnisse.

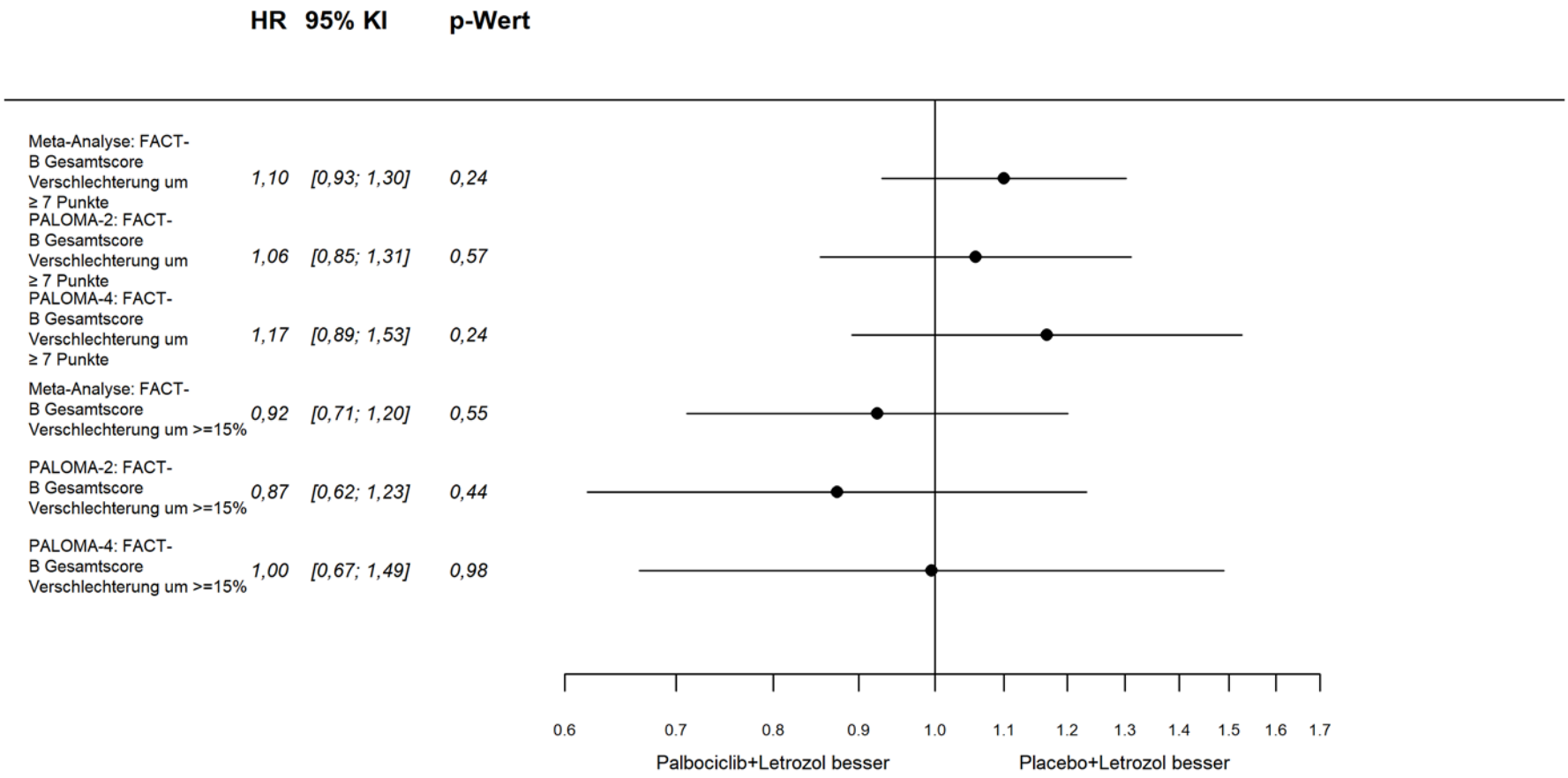


Abbildung 4-49: Forestplot für FACT-B Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

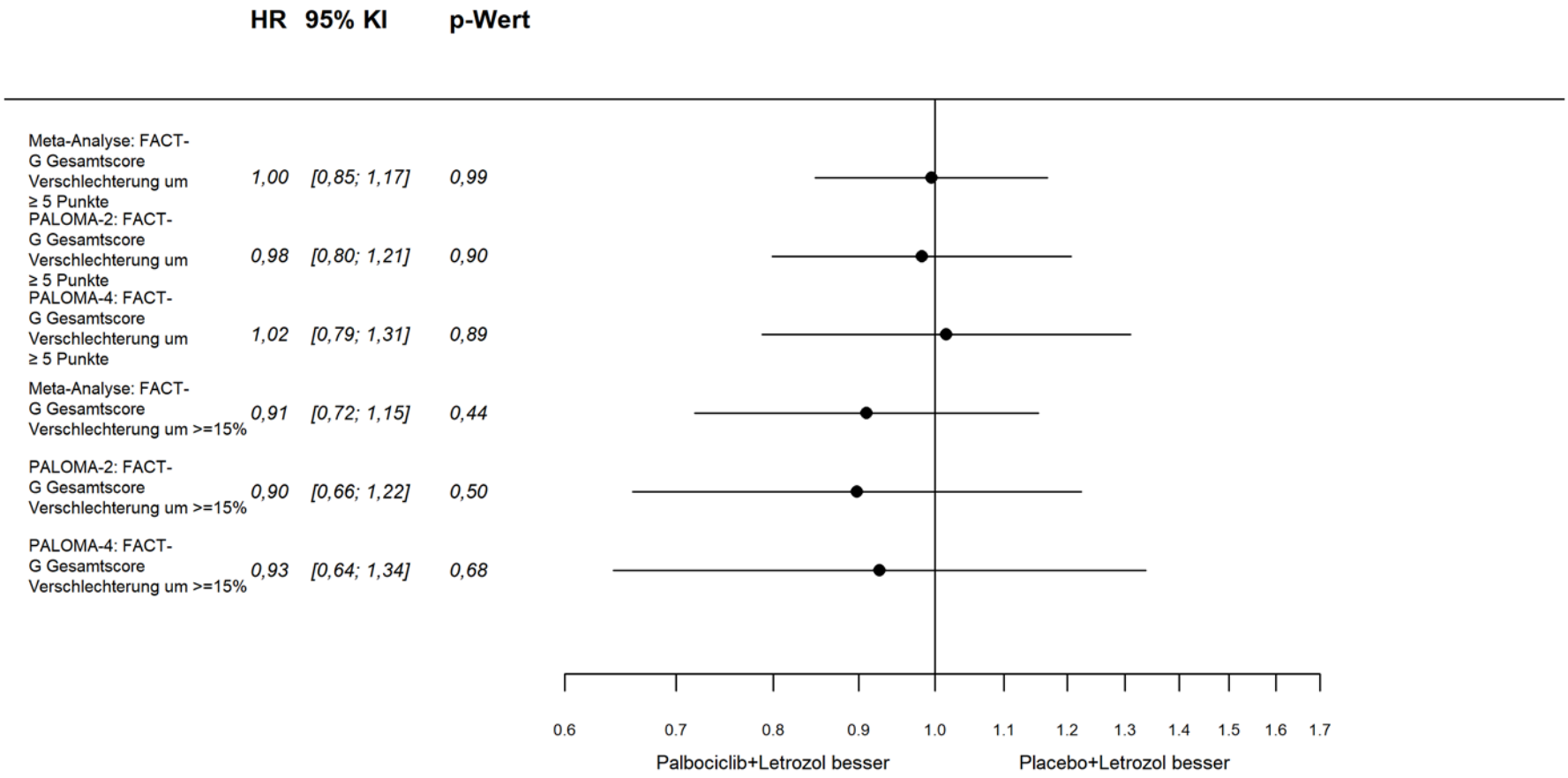


Abbildung 4-50: Forestplot für FACT-G-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

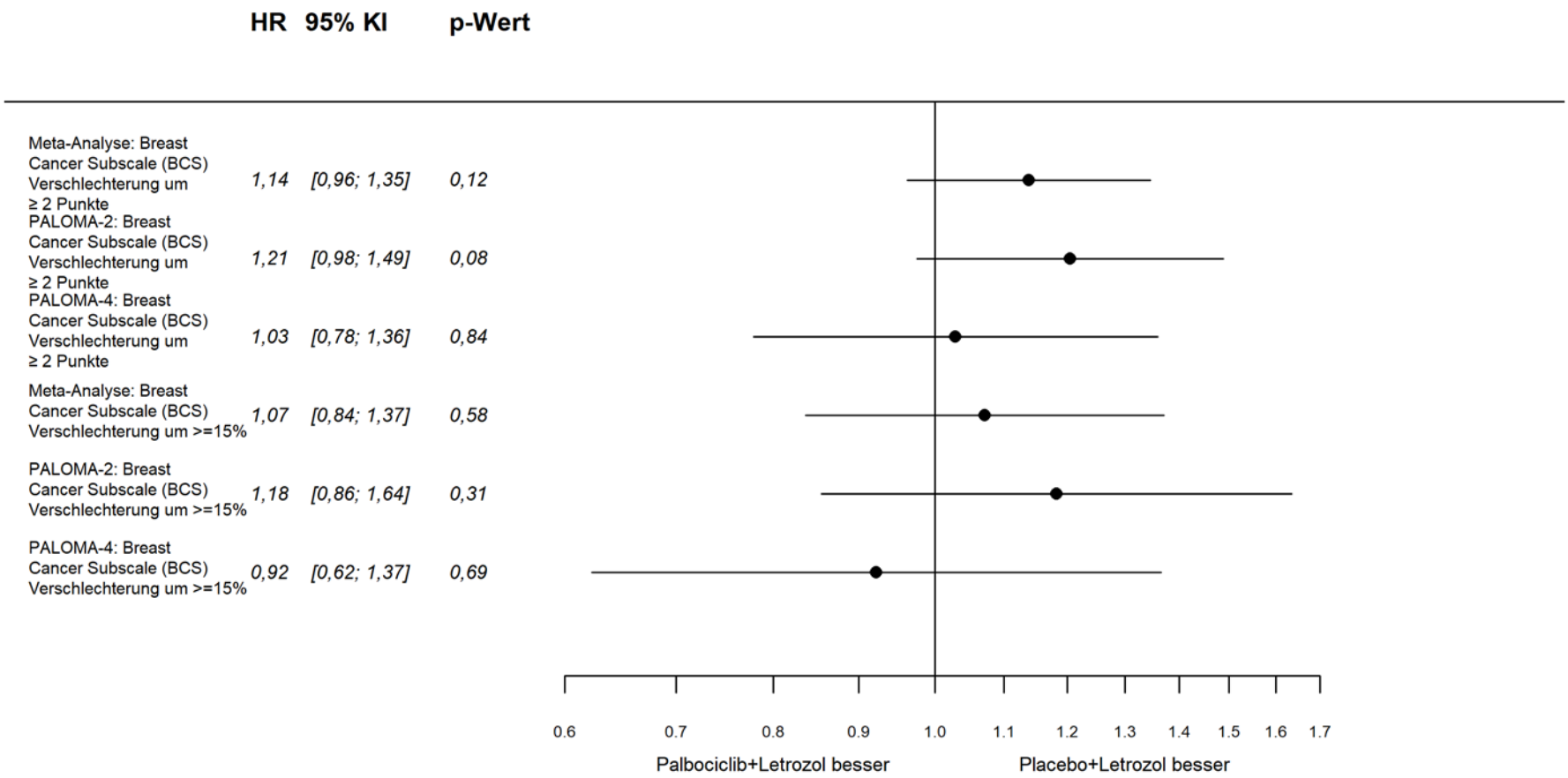


Abbildung 4-51: Forestplot für Breast Cancer Subscale (BCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

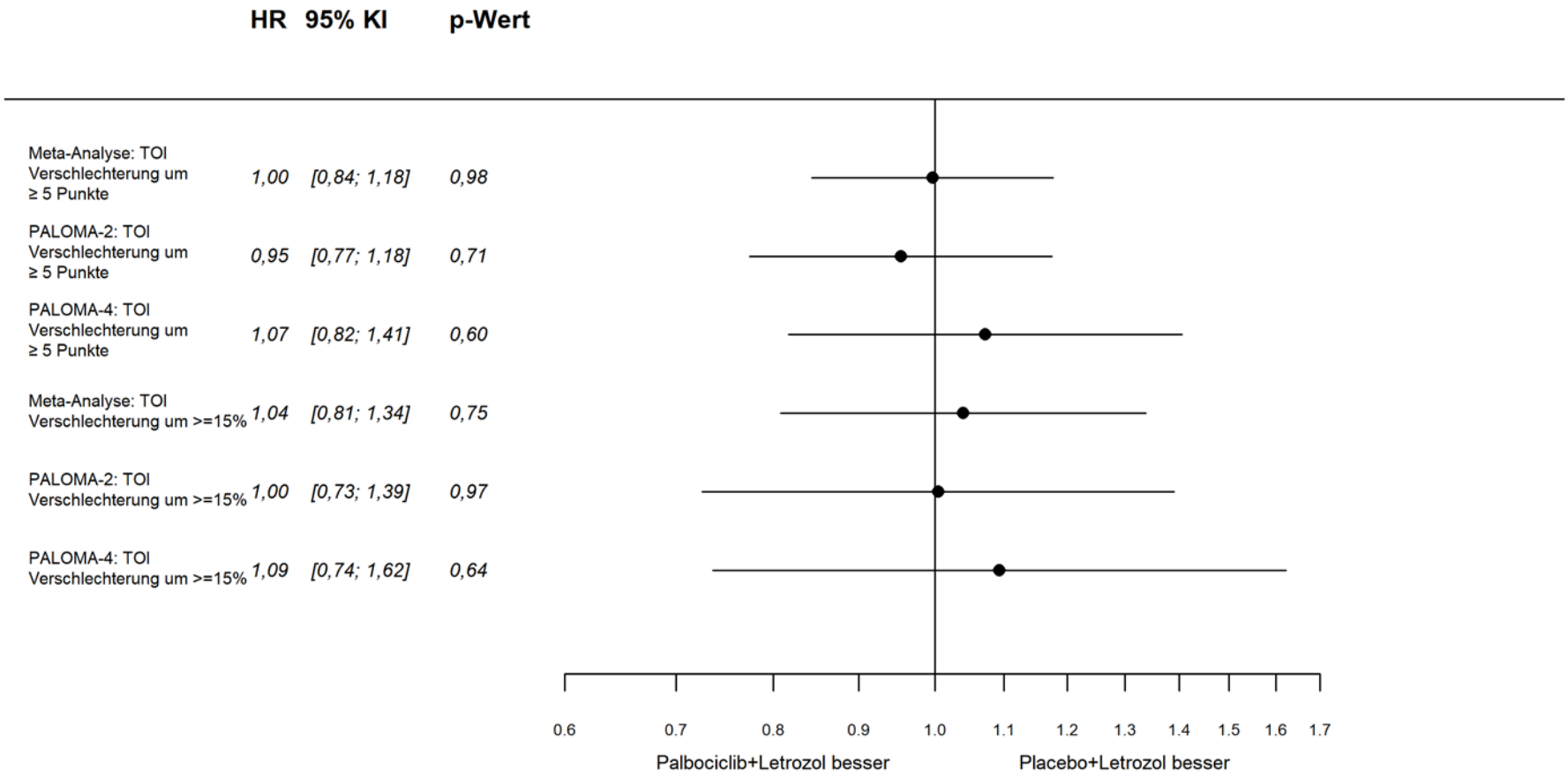


Abbildung 4-52: Forestplot für TOI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

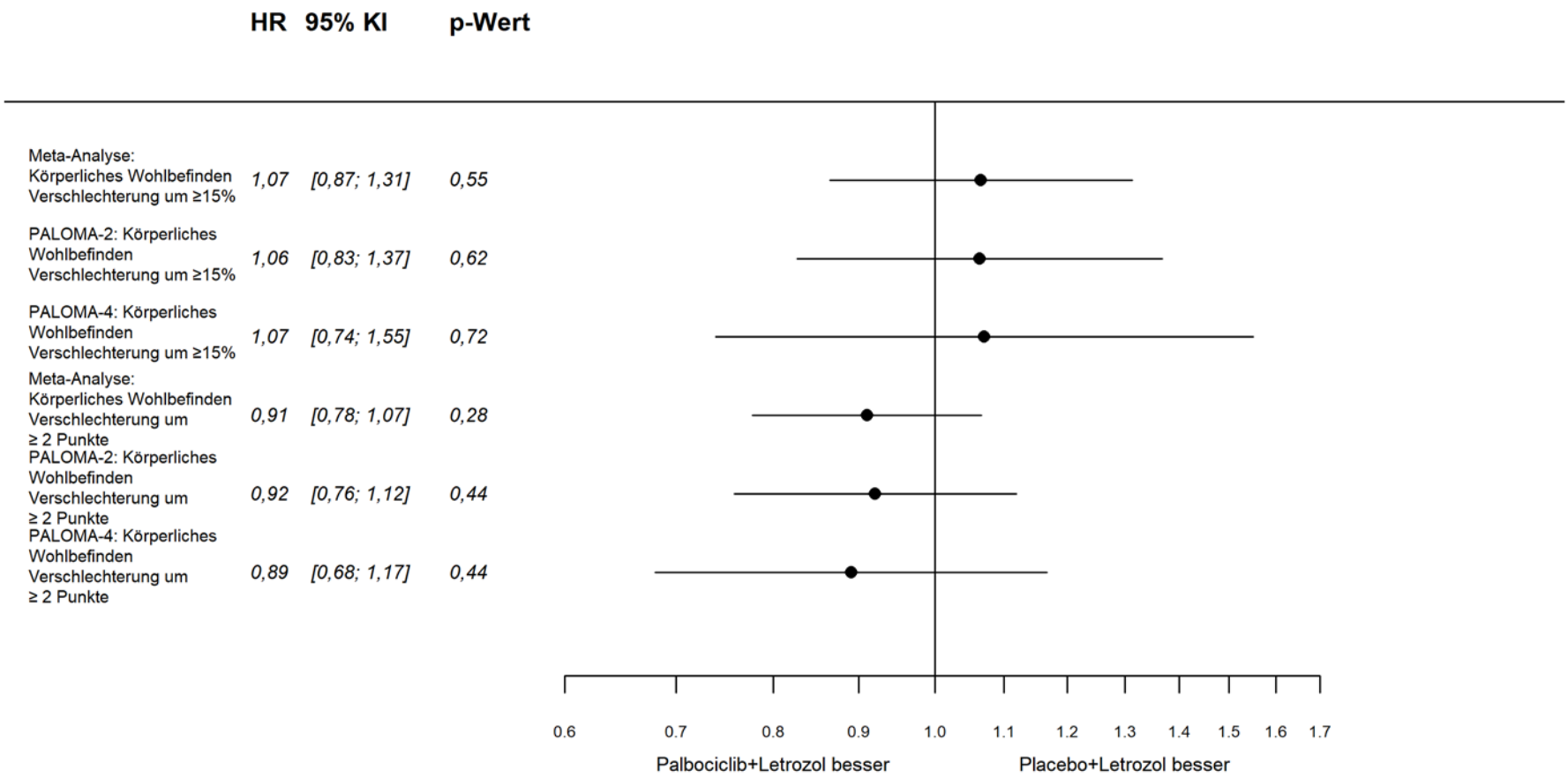


Abbildung 4-53: Forestplot für Körperliches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

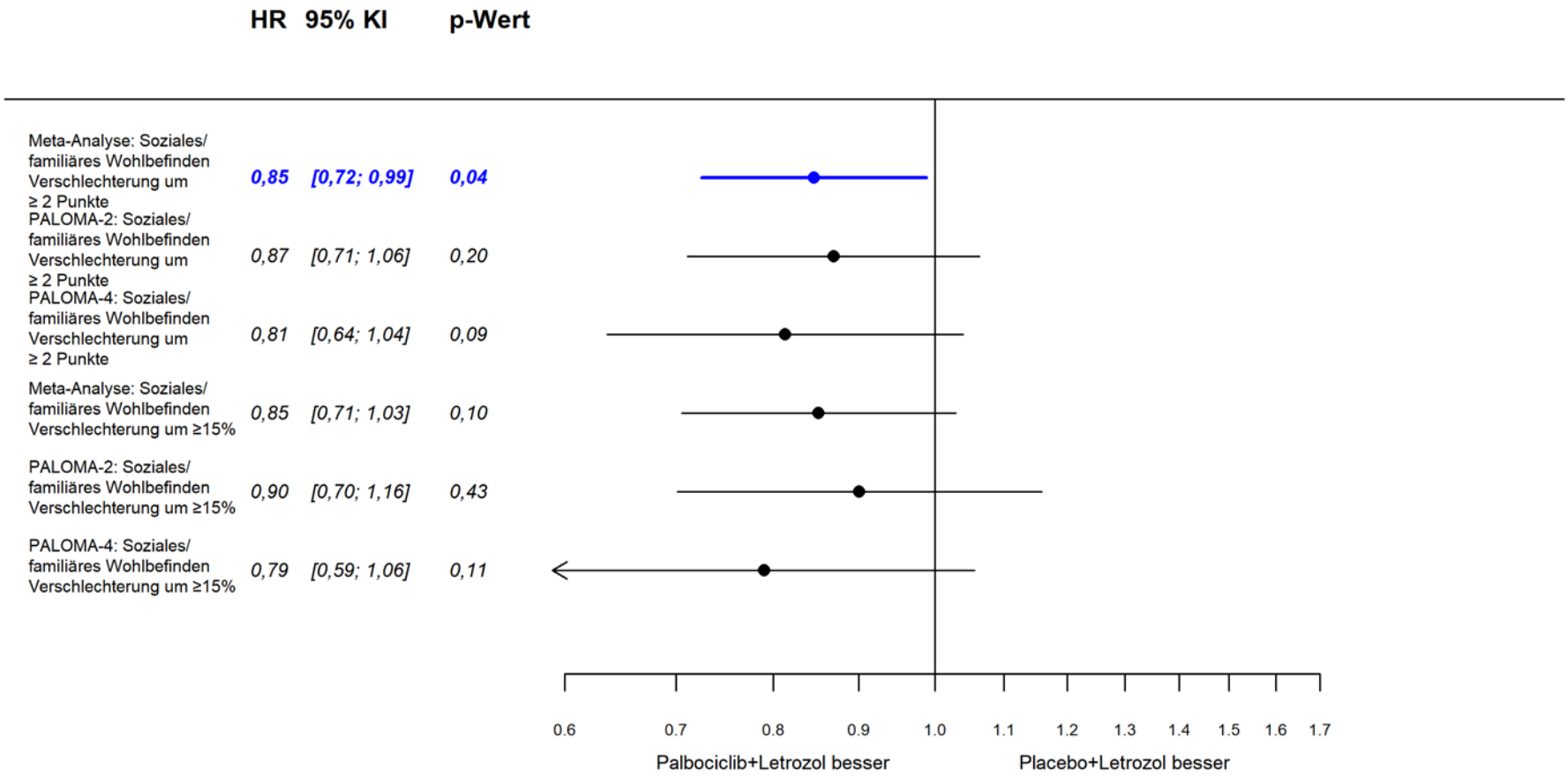


Abbildung 4-54: Forestplot für Soziales/ familiäres Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

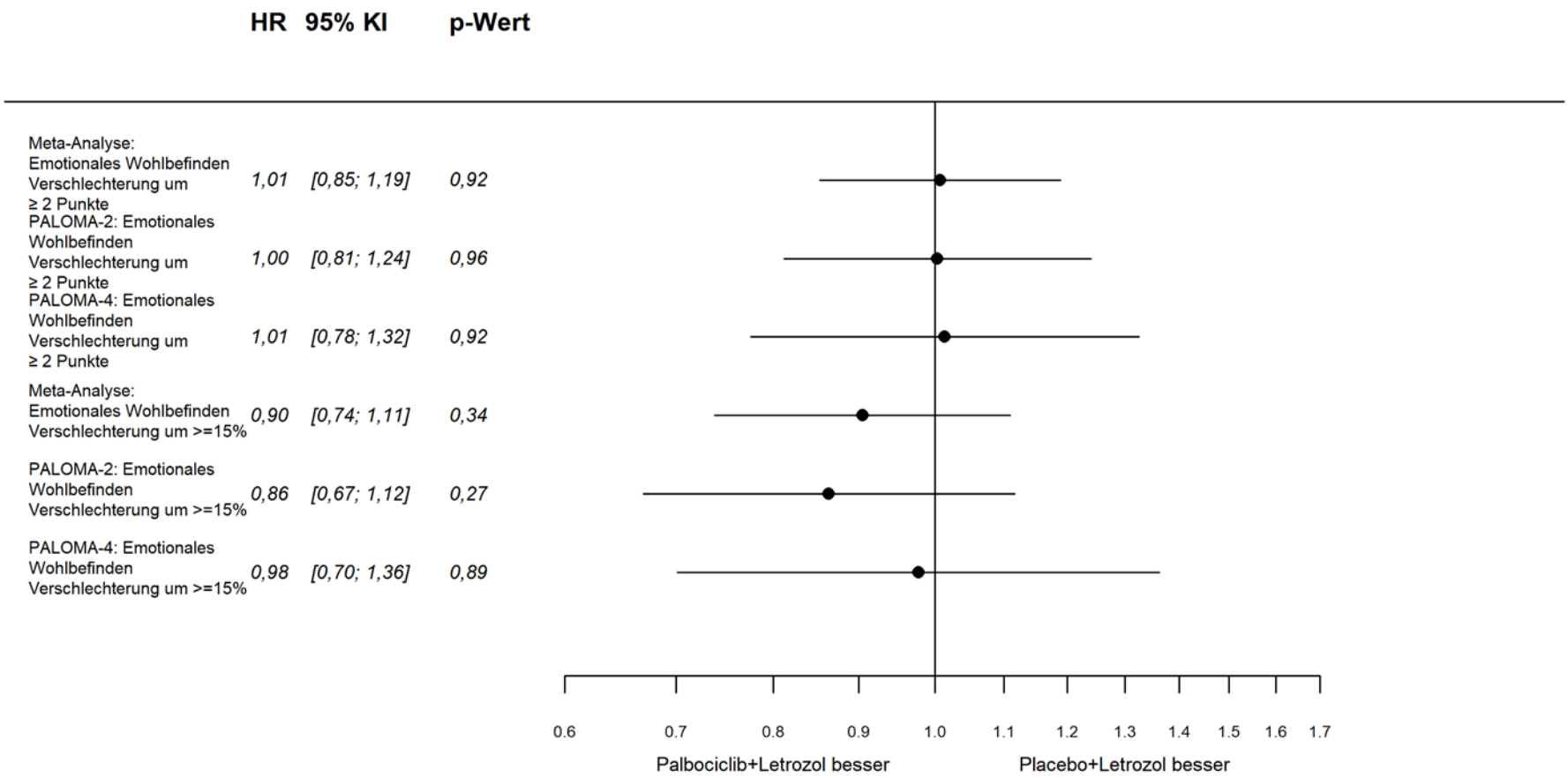


Abbildung 4-55: Forestplot für Emotionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

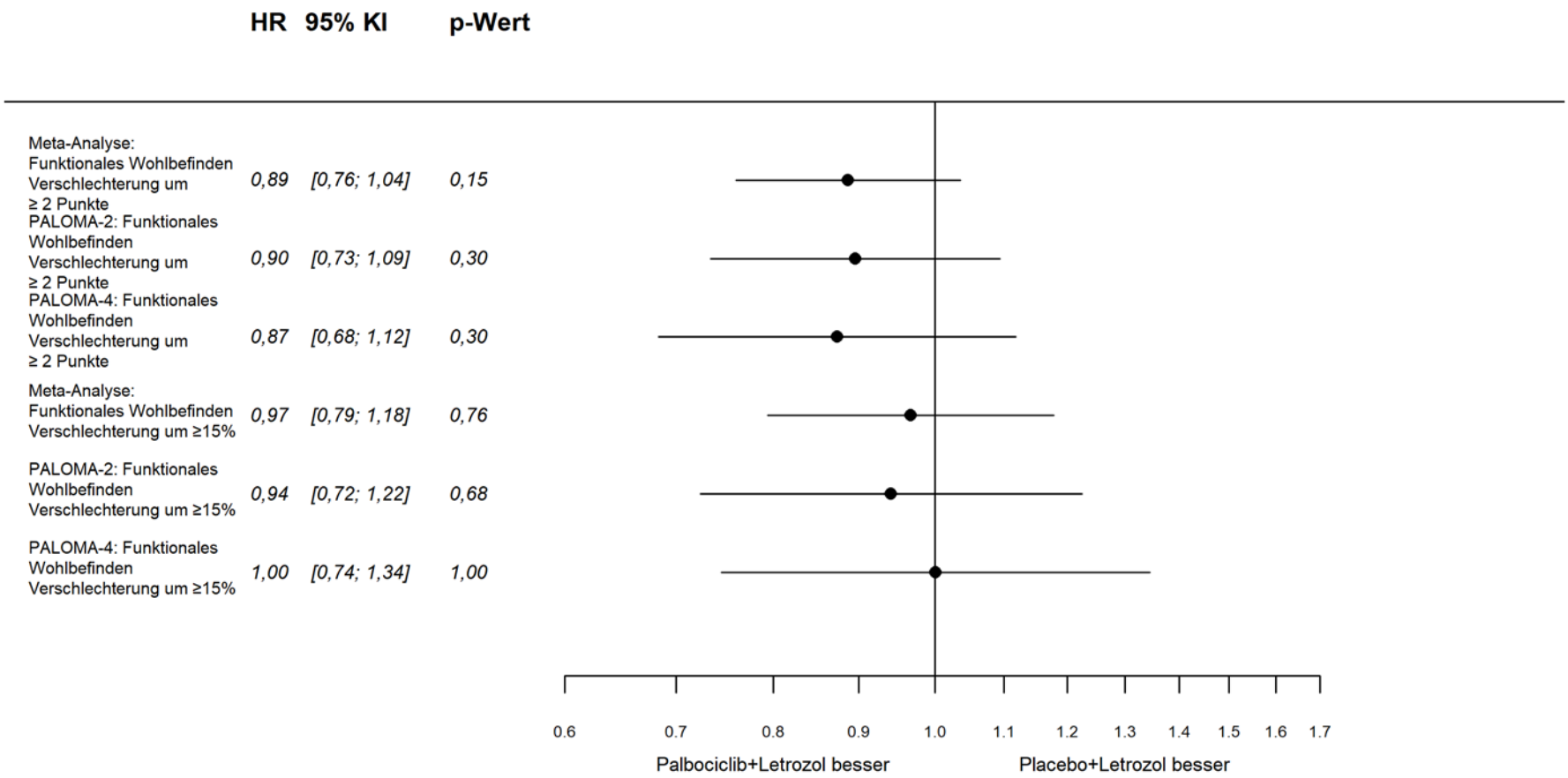


Abbildung 4-56: Forestplot für Funktionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population)

Tabelle 4-63: Ergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
	N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
FACT-B Gesamtscore						
Palbociclib+Letrozol	597	103,0±19,37	597	-0,9±0,64	-0,15 [-2,14; 1,85] p = 0,885	-0,01 [-0,14; 0,12] p = 0,886
Placebo+Letrozol	386	104,8±18,39	386	-0,8±0,80		
FACT-G Gesamtscore						
Palbociclib+Letrozol	596	79,1±15,82	596	-1,0±0,53	0,45 [-1,20; 2,10] p = 0,593	0,03 [-0,09; 0,16] p = 0,597
Placebo+Letrozol	385	80,8±15,25	385	-1,5±0,66		
Breast Cancer Subscale (BCS)						
Palbociclib+Letrozol	600	24,1±5,47	600	0,1±0,17	-0,67 [-1,21; -0,13] p = 0,015	-0,16 [-0,28; -0,03] p = 0,017
Placebo+Letrozol	387	24,0±5,29	387	0,7±0,22		
TOI						
Palbociclib+Letrozol	596	64,0±13,43	596	-0,3±0,45	-0,46 [-1,85; 0,93] p = 0,517	-0,04 [-0,17; 0,09] p = 0,521
Placebo+Letrozol	385	64,6±12,80	385	0,1±0,56		
Körperliches Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	602	22,1±5,19	602	-0,3±0,17	-0,08 [-0,60; 0,45] p = 0,772	-0,02 [-0,15; 0,11] p = 0,774
Placebo+Letrozol	388	22,2±5,00	388	-0,3±0,21		

Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
	N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Soziales/ familiäres Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	601	22,2±5,99	601	-1,1±0,18	0,00 [-0,56; 0,55] p = 0,989	0,00 [-0,13; 0,13] p = 0,989
Placebo+Letrozol	387	22,9±5,18	387	-1,1±0,22		
Emotionales Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	602	16,8±4,67	602	0,6±0,15	0,20 [-0,25; 0,66] p = 0,373	0,06 [-0,07; 0,18] p = 0,379
Placebo+Letrozol	388	17,2±4,75	388	0,4±0,18		
Funktionales Wohlbefinden						
Palbociclib+Letrozol	602	17,8±6,19	602	0,1±0,20	0,09 [-0,51; 0,69] p = 0,764	0,02 [-0,11; 0,15] p = 0,767
Placebo+Letrozol	387	18,5±6,09	387	-0,1±0,24		

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

BCS: Breast Cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; SD: Standardabweichung; TOI: Trial Outcome Index

Die Ergebnisse der beiden RCT PALOMA-2 und PALOMA-4 zeigen beim Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Ausnahme der Skala BCS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Skala BCS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo + Letrozol hinsichtlich der Mittelwertdifferenz. Das KI des Hedges’ g lag mit der unteren Grenze von -0,03 im Irrelevanzbereich [-0,2; 0,2], sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Somit liegt hinsichtlich der mittleren Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-B kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Palbociclib + Letrozol vor.

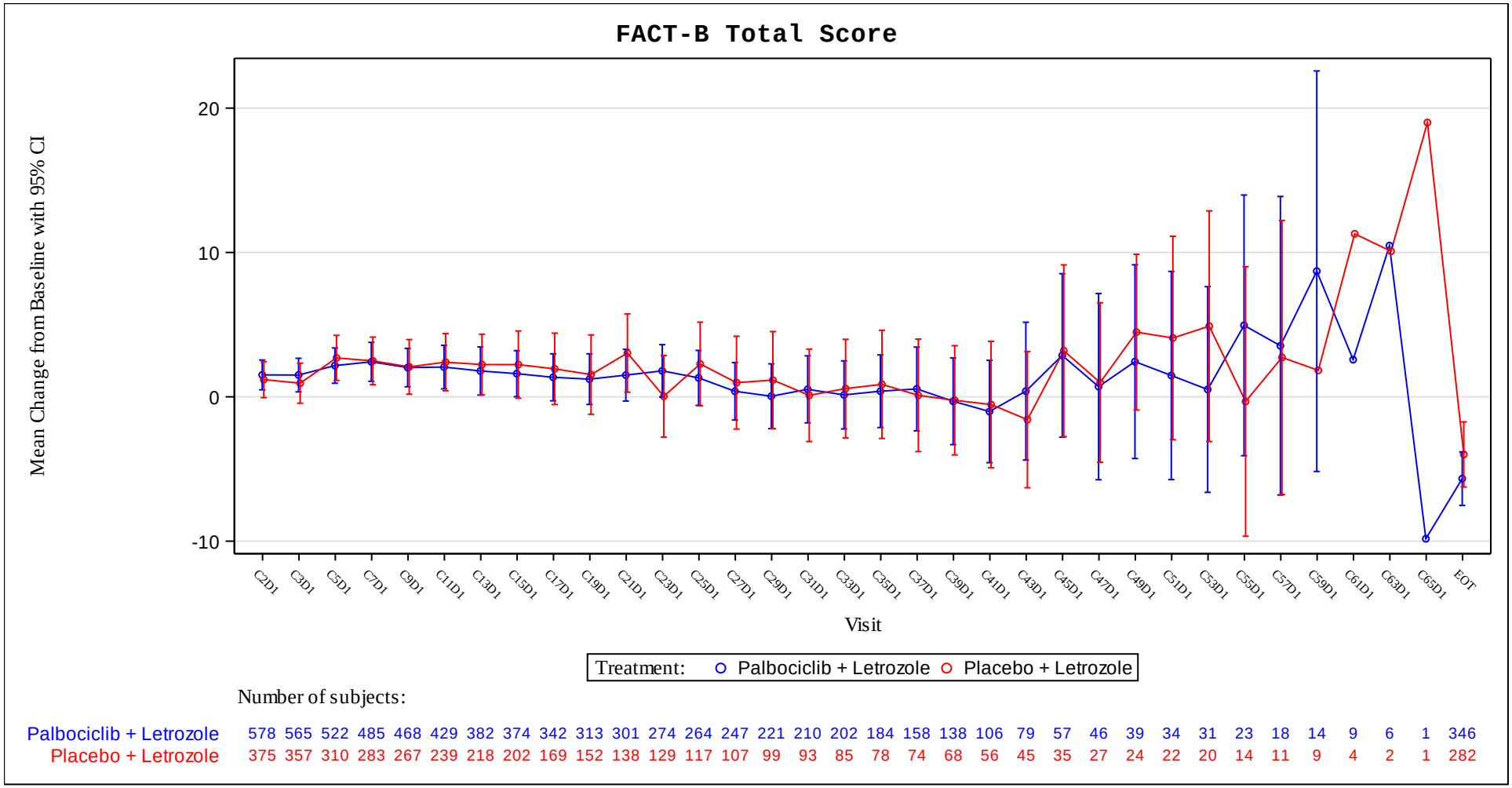


Abbildung 4-57: Grafische Zusammenfassung der Änderung von FACT-B Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

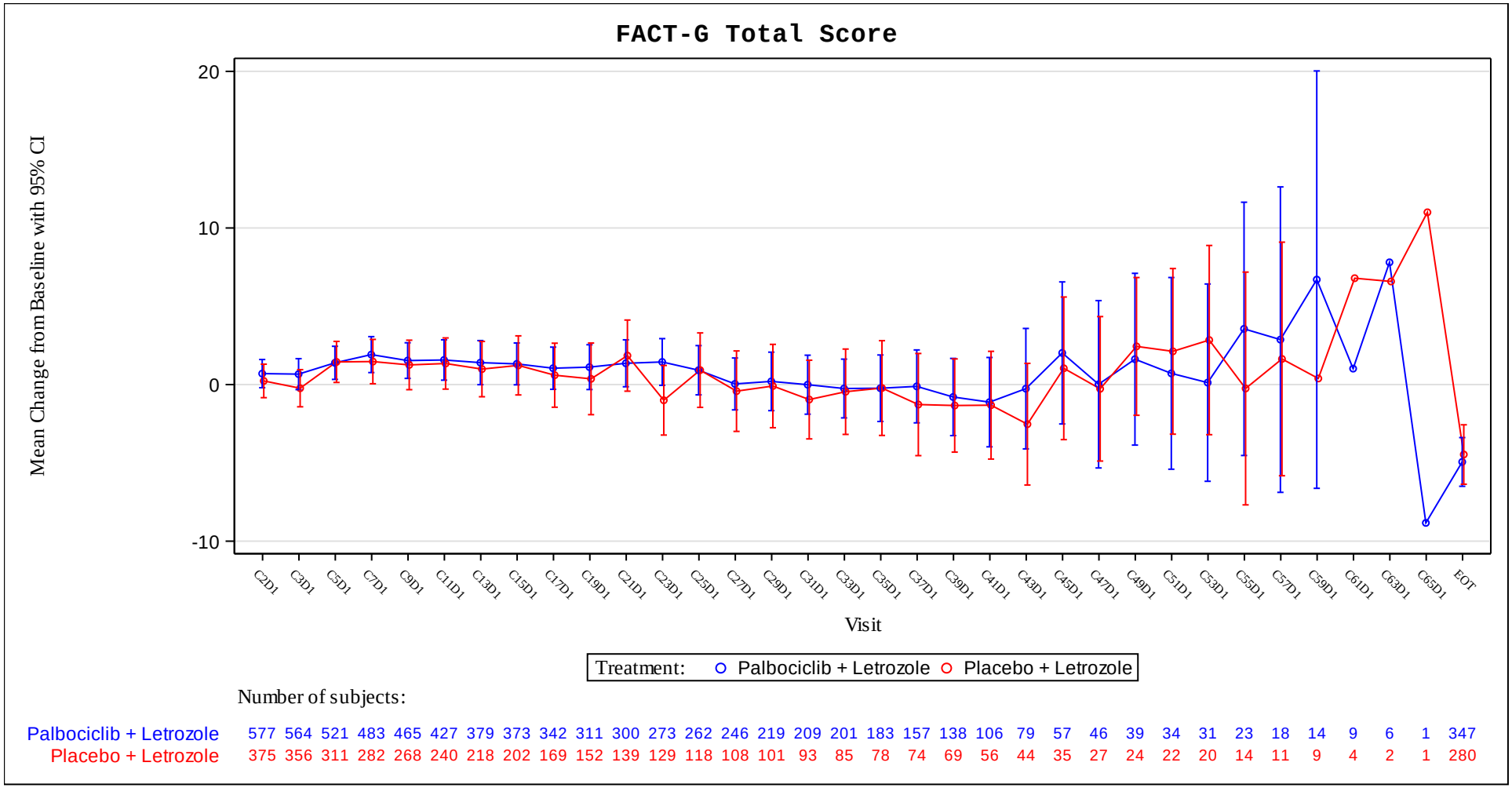


Abbildung 4-58: Grafische Zusammenfassung der Änderung von FACT-G-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

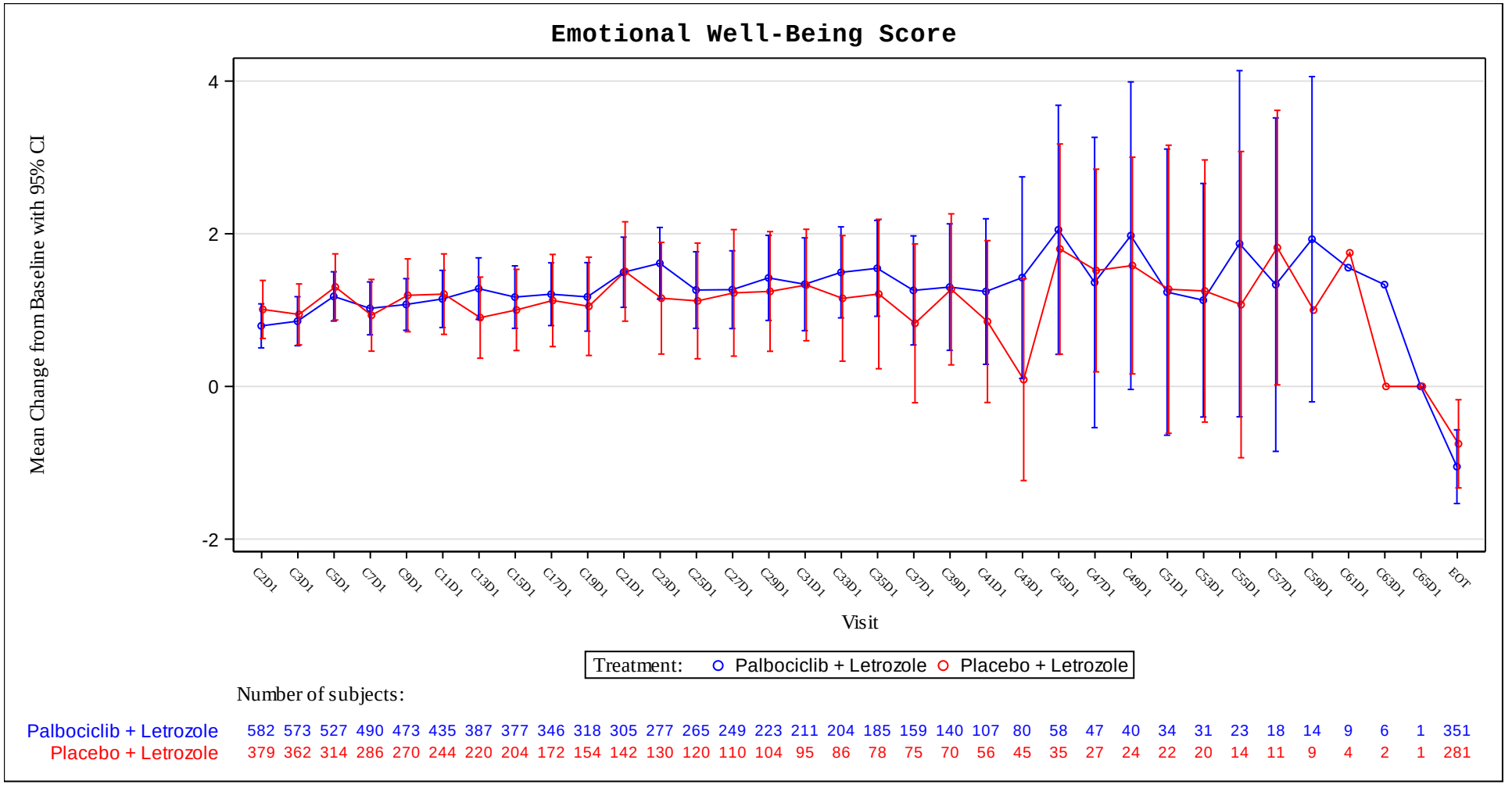


Abbildung 4-59: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Emotionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

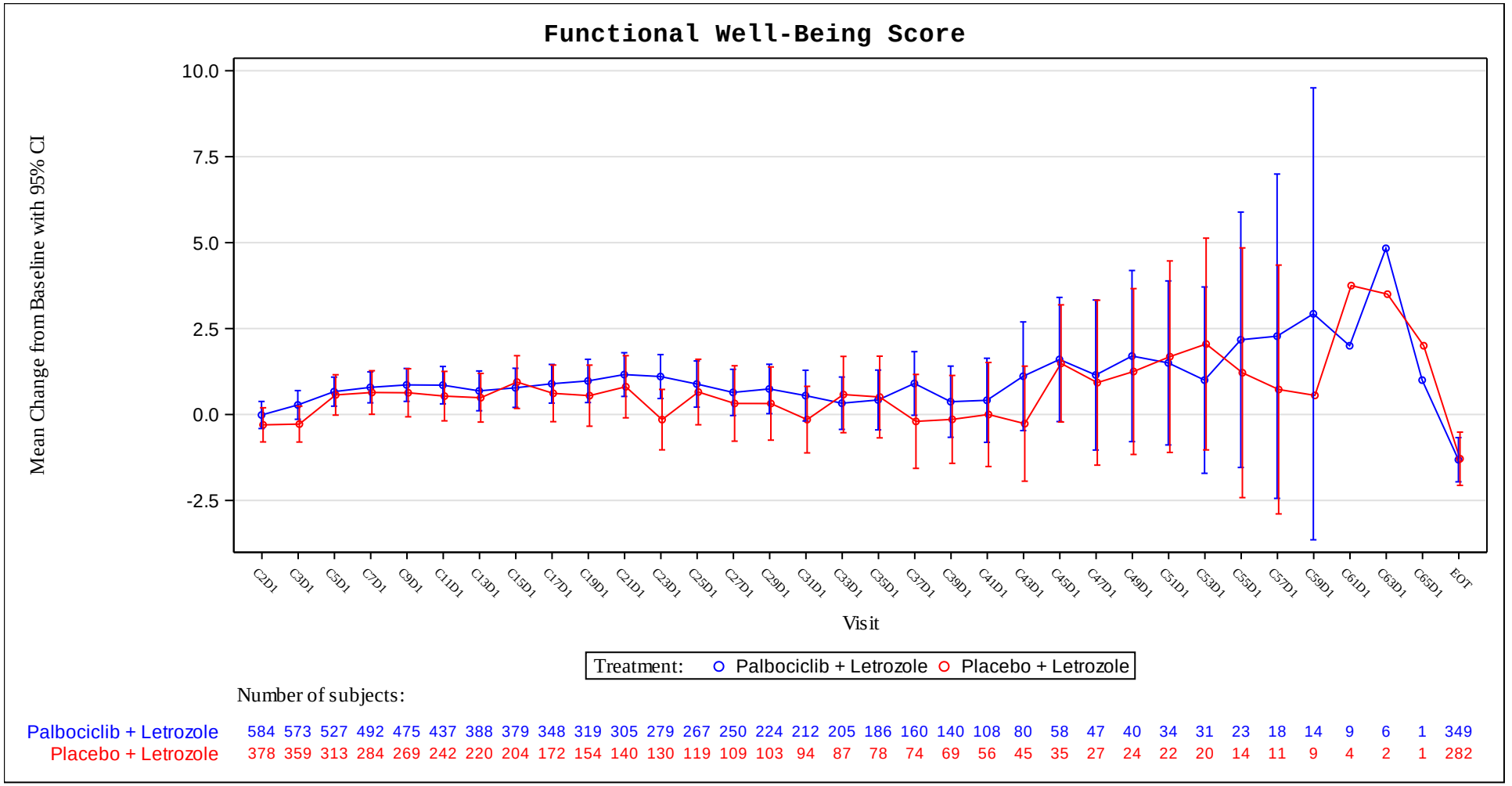


Abbildung 4-60: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Funktionales Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

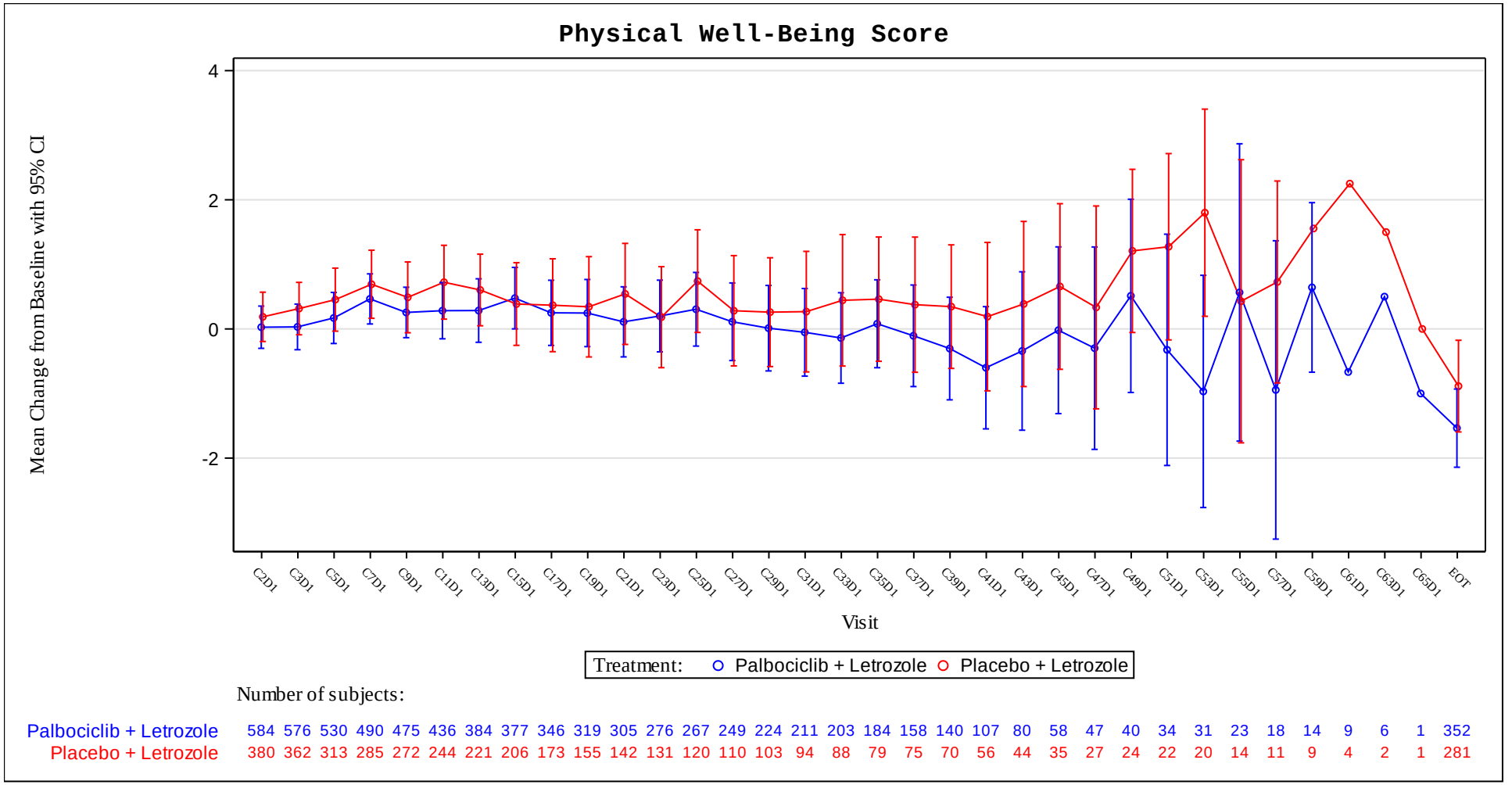


Abbildung 4-61: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Körperliches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

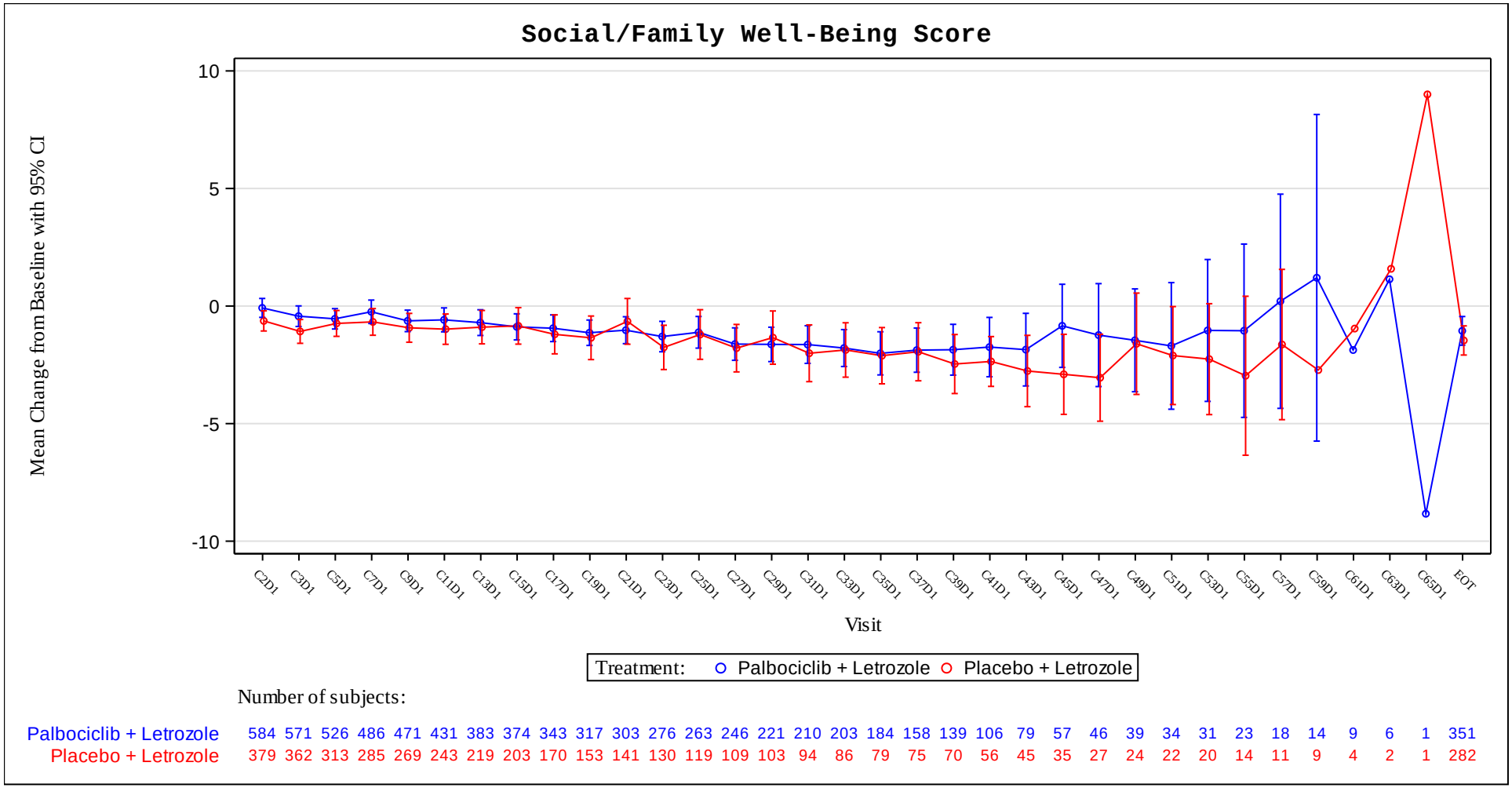


Abbildung 4-62: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Soziales/ familiäres Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

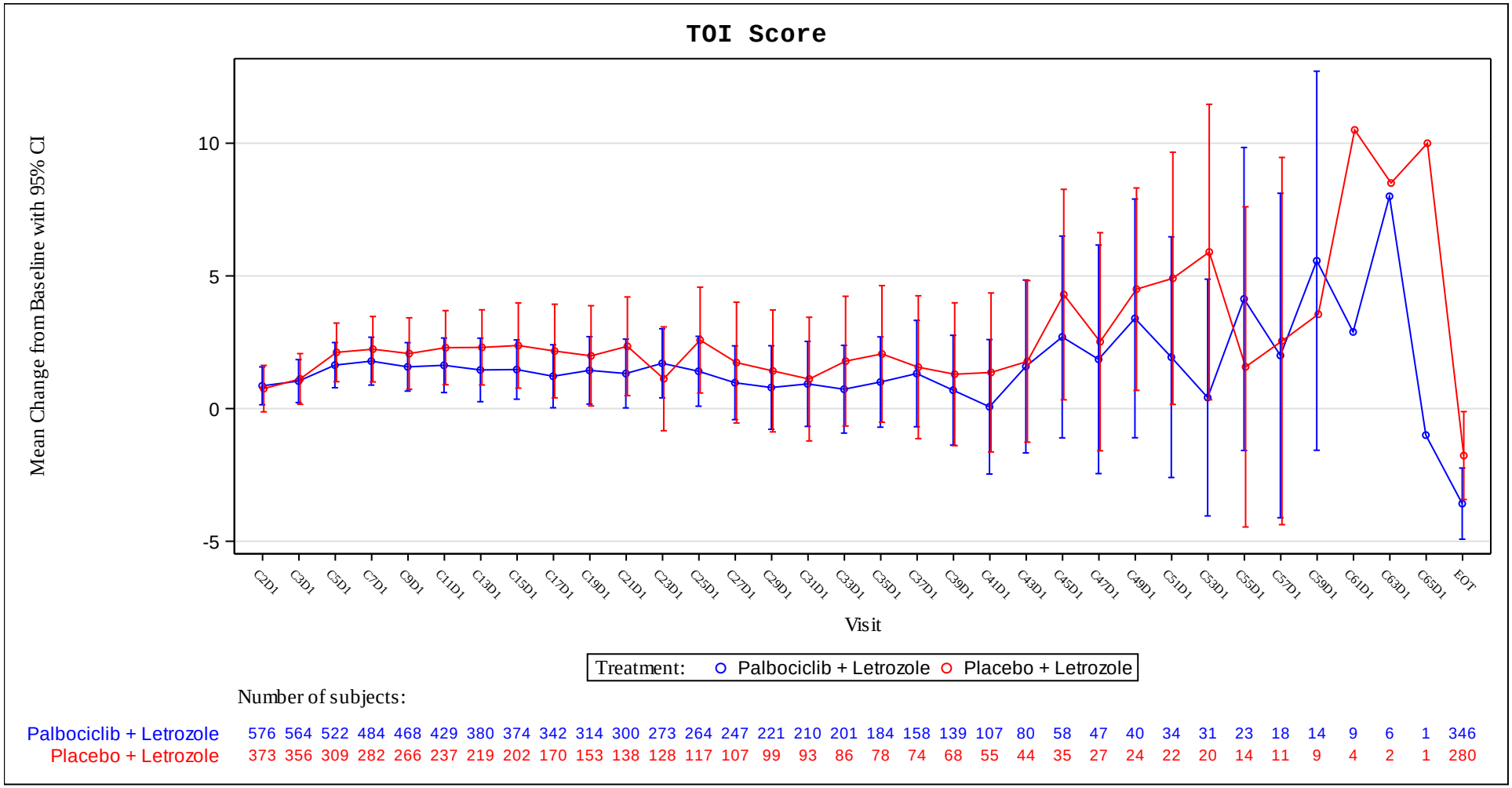


Abbildung 4-63: Grafische Zusammenfassung der Änderung von TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population; Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

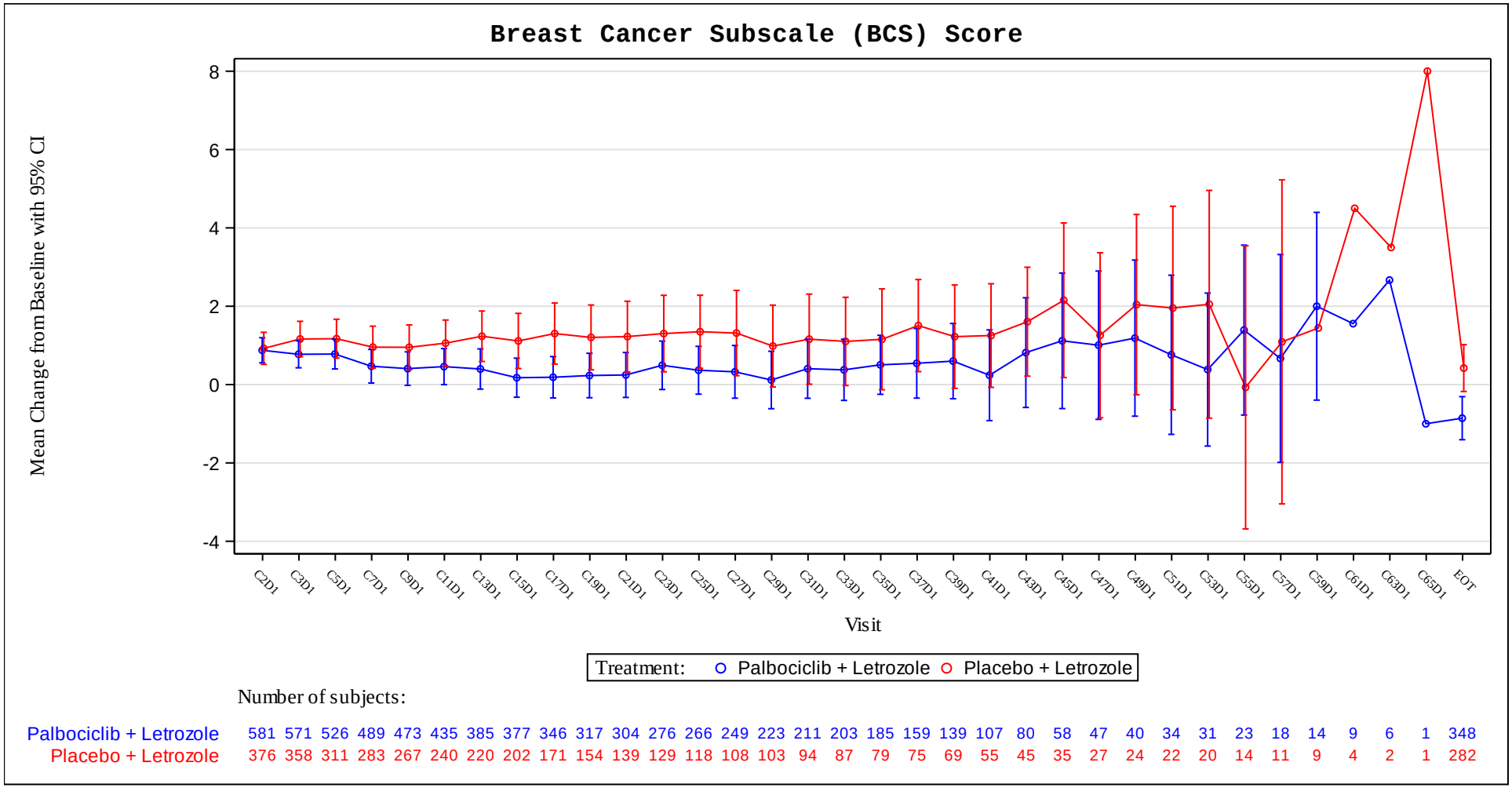


Abbildung 4-64: Grafische Zusammenfassung der Änderung von Breast Cancer Subscale (BCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population;Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
PALOMA-2	Definition UE wurden gemäß MedDRA, Version 24.1 kodiert, der Schweregrad nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.0 beurteilt. Patientinnen, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE-Grad gezählt. Berichtet werden UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind. Folgende Endpunkte werden im Rahmen der UE dargestellt: • Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse • Gesamtrate schwerwiegender Unerwünschte Ereignisse (SUE) • Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE • Gesamtrate nichtschwerere UE (CTCAE-Grad < 3) • Gesamtrate schwerere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Gesamtrate UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Sensitivitätsanalyse) • Gesamtrate SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Sensitivitätsanalyse) • Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Sensitivitätsanalyse) • Folgende PT werden dabei als erkrankungsbezogen definiert: o Breast Cancer, o Breast cancer metastatic, o Breast neoplasm • Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm • Häufige SUE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm • UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT • Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • UE von besonderem Interesse (AESI) gemäß Präspezifizierung im Studienbericht (Aufteilung jeweils in UE, SUE, nichtschwere UE, schwere UE): o Febrile Neutropenie o Neutropenische Sepsis o Neutropenische Infektion o Erkrankungen der Linse (SMQ) o Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ) o Torsade de pointes/ QT-Verlängerung (SMQ)

Studie	Operationalisierung
	Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse werden an den entsprechenden Stellen in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen für Häufige UE und AESI werden in Anhang 4-G dargestellt. Datenanalyse: Datenschnitt für alle Analysen zu UE ist der 15. November 2021 *Maßgebliche Analyse anhand der Safety-Population:* Die Analyse der unerwünschten Ereignisse bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des jeweiligen UE und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos für das jeweilige UE zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, war das HR nicht berechenbar und stattdessen wurde das RR interpretiert.
PALOMA-4	Definition UE wurden gemäß MedDRA, Version 23.1 kodiert, der Schweregrad nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.0 beurteilt. Patientinnen, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE-Grad gezählt. Berichtet werden UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind. Folgende Endpunkte werden im Rahmen der UE dargestellt: • Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse • Gesamtrate schwerwiegender Unerwünschte Ereignisse (SUE) • Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE • Gesamtrate nichtschwerere UE (CTCAE-Grad < 3) • Gesamtrate schwerere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Gesamtrate UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Sensitivitätsanalyse) • Gesamtrate SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Sensitivitätsanalyse) • Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Sensitivitätsanalyse) • Folgende PT werden dabei als erkrankungsbezogen definiert: o Breast Cancer, o Breast cancer metastatic, o Breast neoplasm • Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm • Häufige SUE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm

Studie	Operationalisierung
	• UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT • Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • UE von besonderem Interesse (AESI) gemäß Präspezifizierung im Studienbericht (Aufteilung jeweils in UE, SUE, nichtschwere UE, schwere UE): o Febrile Neutropenie o Neutropenische Sepsis o Neutropenische Infektion o Erkrankungen der Linse (SMQ) o Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ) o Torsade de pointes/ QT-Verlängerung (SMQ) Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse werden an den entsprechenden Stellen in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen für Häufige UE und AESI werden in Anhang 4-G dargestellt. Datenanalyse: Datenschnitt für alle Analysen zu UE ist der 15. November 2021 *Maßgebliche Analyse anhand der Safety-Population:* Die Analyse der unerwünschten Ereignisse bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des jeweiligen UE und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos für das jeweilige UE zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, war das HR nicht berechenbar und stattdessen wurde das RR interpretiert.
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALOMA-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der Unerwünschten Ereignisse bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des jeweiligen UE und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos für das jeweilige UE zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauern wurden alle Ereigniszeitanalysen dieses Endpunkts mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, war das HR nicht berechenbar und stattdessen wurde das RR interpretiert.

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie PALOMA-2 und PALOMA-4 verblindet. Die Analysen wurden anhand aller Patienten aus der Safety-Population also aller Patienten, für die die Verabreichung von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde, durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden die UE während der Behandlungsdauer und bis 28 Tage danach berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 und PALOMA-4 als niedrig eingestuft.

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 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2)

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Maßgebliche Analyse				
UE aller Grade				
440/444 (99,1)	0,4 [0,3; 0,5]	214/222 (96,4)	0,4 [0,3; 0,5]	1,50 [1,26; 1,77]; < 0,0001
Schwerwiegende UE (SUE)				
122/444 (27,5)	94,2 [65,5; NE]	38/222 (17,1)	85,7 [72,7; NE]	1,30 [0,90; 1,88]; 0,1540
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)				
436/444 (98,2)	0,4 [0,3; 0,5]	214/222 (96,4)	0,4 [0,3; 0,5]	1,35 [1,15; 1,60]; 0,0005
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				
369/444 (83,1)	1,0 [1,0; 1,4]	69/222 (31,1)	67,4 [31,4; NE]	4,65 [3,59; 6,03]; < 0,0001
UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten				
39/444 (8,8)	NE [NE; NE]	12/222 (5,4)	NE [85,7; NE]	1,19 [0,62; 2,28]; 0,6061
UE, die zum Abbruch von Letrozol führten				
40/444 (9,0)	NE [NE; NE]	12/222 (5,4)	NE [85,7; NE]	1,22 [0,64; 2,34]; 0,5482
UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten				
63/444 (14,2)	NE [NE; NE]	13/222 (5,9)	NE [85,7; NE]	1,79 [0,98; 3,27]; 0,0535

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
UE, die zum Tod führten				
16/444 (3,6)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [85,7; NE]	1,10 [0,40; 3,04]; 0,8551
Sensitivitätsanalyse				
UE aller Grade ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
440/444 (99,1)	0,4 [0,3; 0,5]	213/222 (95,9)	0,4 [0,3; 0,5]	1,50 [1,27; 1,78]; < 0,0001
Schwerwiegende UE (SUE) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
121/444 (27,3)	94,2 [65,5; NE]	38/222 (17,1)	85,7 [72,7; NE]	1,30 [0,90; 1,87]; 0,1659
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch der Kombitherapie führten				
39/444 (8,8)	NE [NE; NE]	12/222 (5,4)	NE [85,7; NE]	1,19 [0,62; 2,28]; 0,6061
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
369/444 (83,1)	1,0 [1,0; 1,4]	69/222 (31,1)	67,4 [31,4; NE]	4,65 [3,59; 6,03]; < 0,0001
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
436/444 (98,2)	0,4 [0,3; 0,5]	213/222 (95,9)	0,4 [0,3; 0,5]	1,36 [1,15; 1,61]; 0,0004
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch von Letrozol führten				
40/444 (9,0)	NE [NE; NE]	12/222 (5,4)	NE [85,7; NE]	1,22 [0,64; 2,34]; 0,5482
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten				
63/444 (14,2)	NE [NE; NE]	13/222 (5,9)	NE [85,7; NE]	1,79 [0,98; 3,27]; 0,0535
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Tod führten				
14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [85,7; NE]	0,97 [0,34; 2,72]; 0,9492

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108) a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Maßgebliche Analyse

Unerwünschte Ereignisse treten bei nahezu allen Patientinnen auf. Bei SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen und UE, die zum Tod führen, treten keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte auf. Sowohl bei schweren UE vom CTCAE-Grad ≥ 3, als auch bei leichten bis moderaten UE vom CTCAE-Grad < 3 zeigt sich ein Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (HR 95%-KI: 4,65 [3,59; 6,03]; p < 0,0001 bzw. [HR 95%-KI: 1,36 [1,15; 1,61]; p < 0,0004]).

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden UE, die der Krankheitsprogression zugeordnet werden konnten, ausgeschlossen. Für die Gesamtrate SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen und UE, die zum Tod führen, treten keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte auf. Hinsichtlich schweren UE vom CTCAE-Grad ≥ 3, als auch bei leichten bis moderaten UE vom CTCAE-Grad < 3 zeigt sich ein Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (HR 95%-KI: 4,65 [3,59; 6,03]; p < 0,0001 bzw. [HR 95%-KI: 1,36 [1,15; 1,61]; p < 0,0004]).

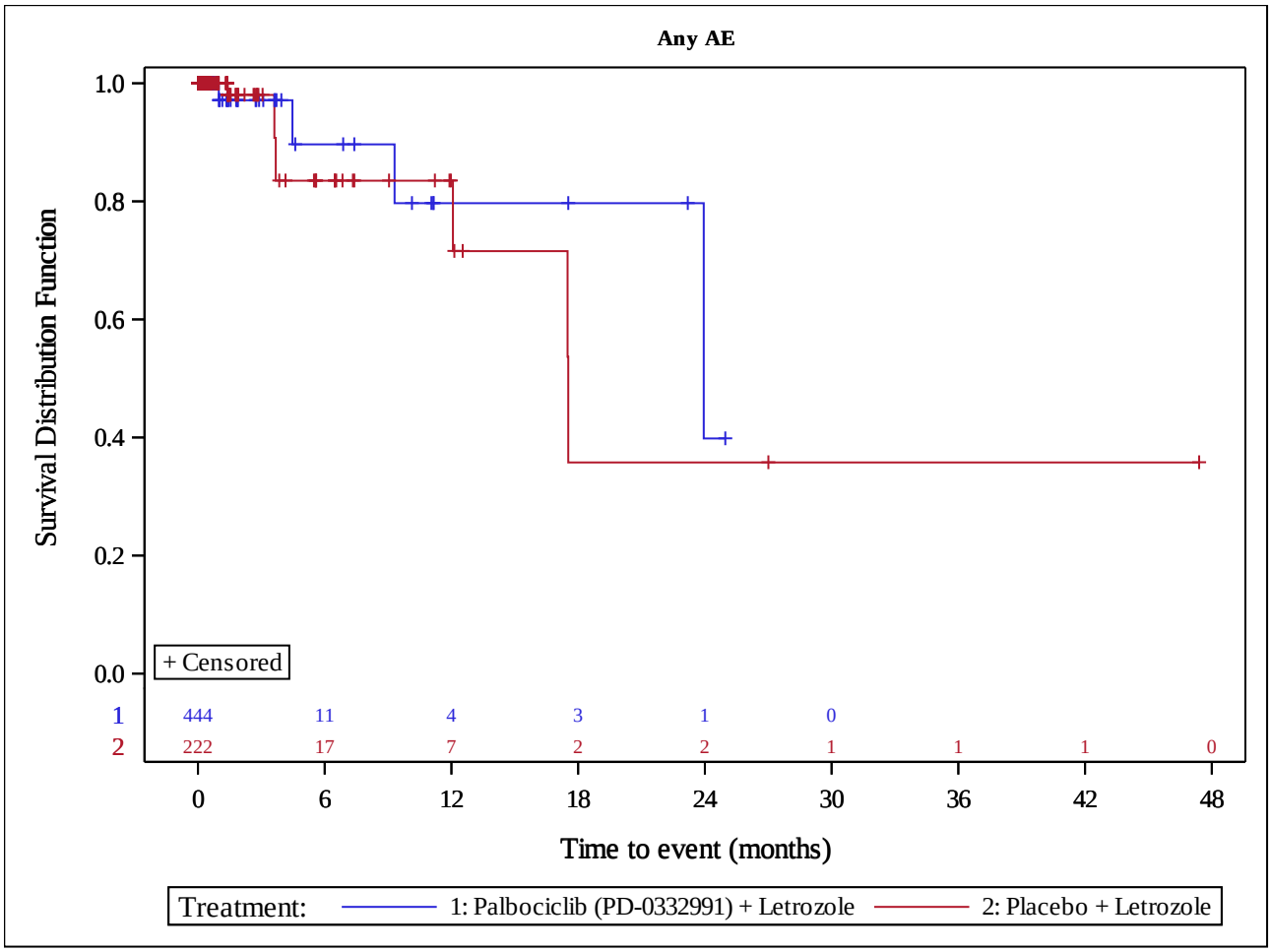


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE aller Grade aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-2)

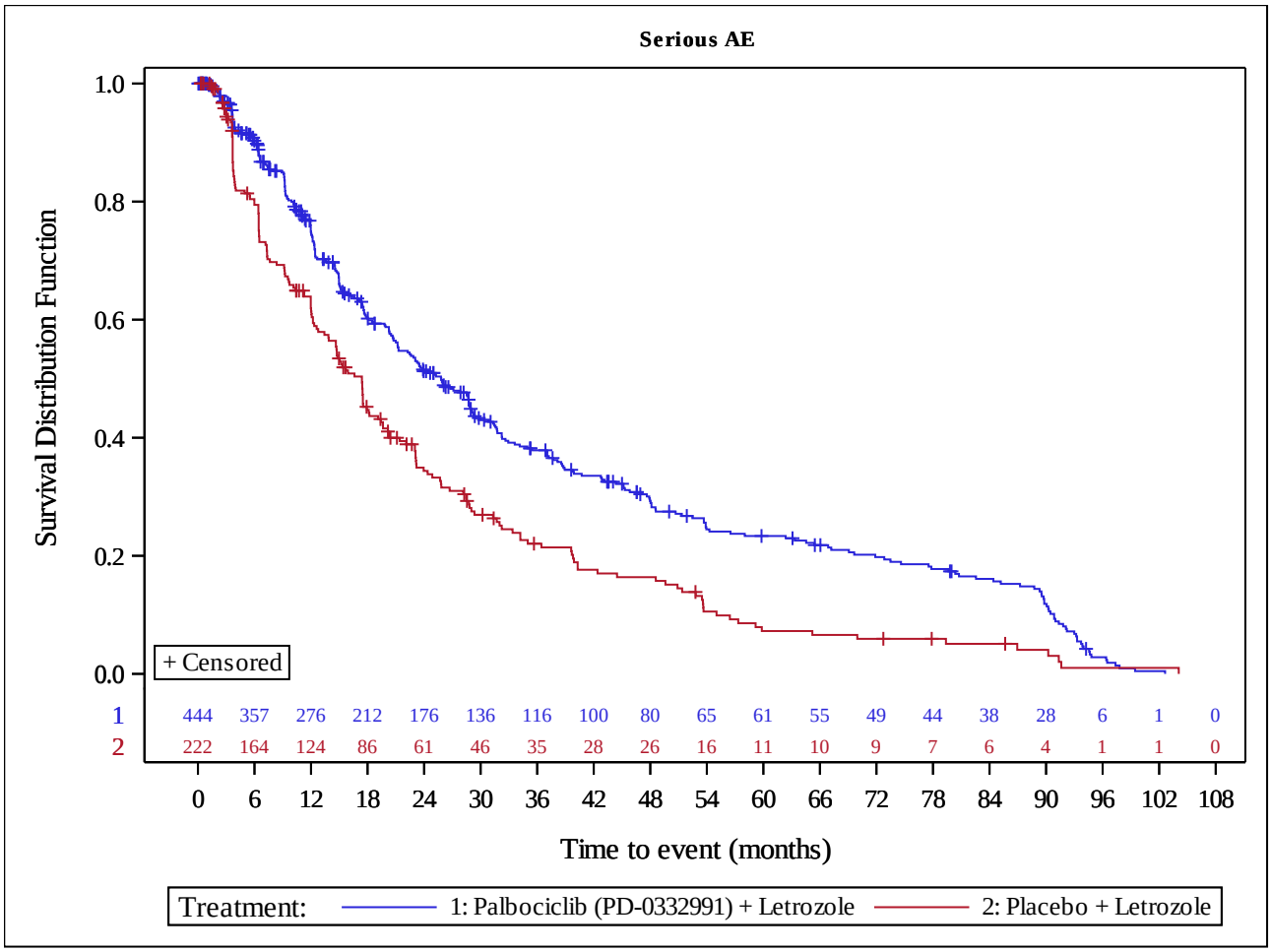


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schwerwiegenden UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-2)

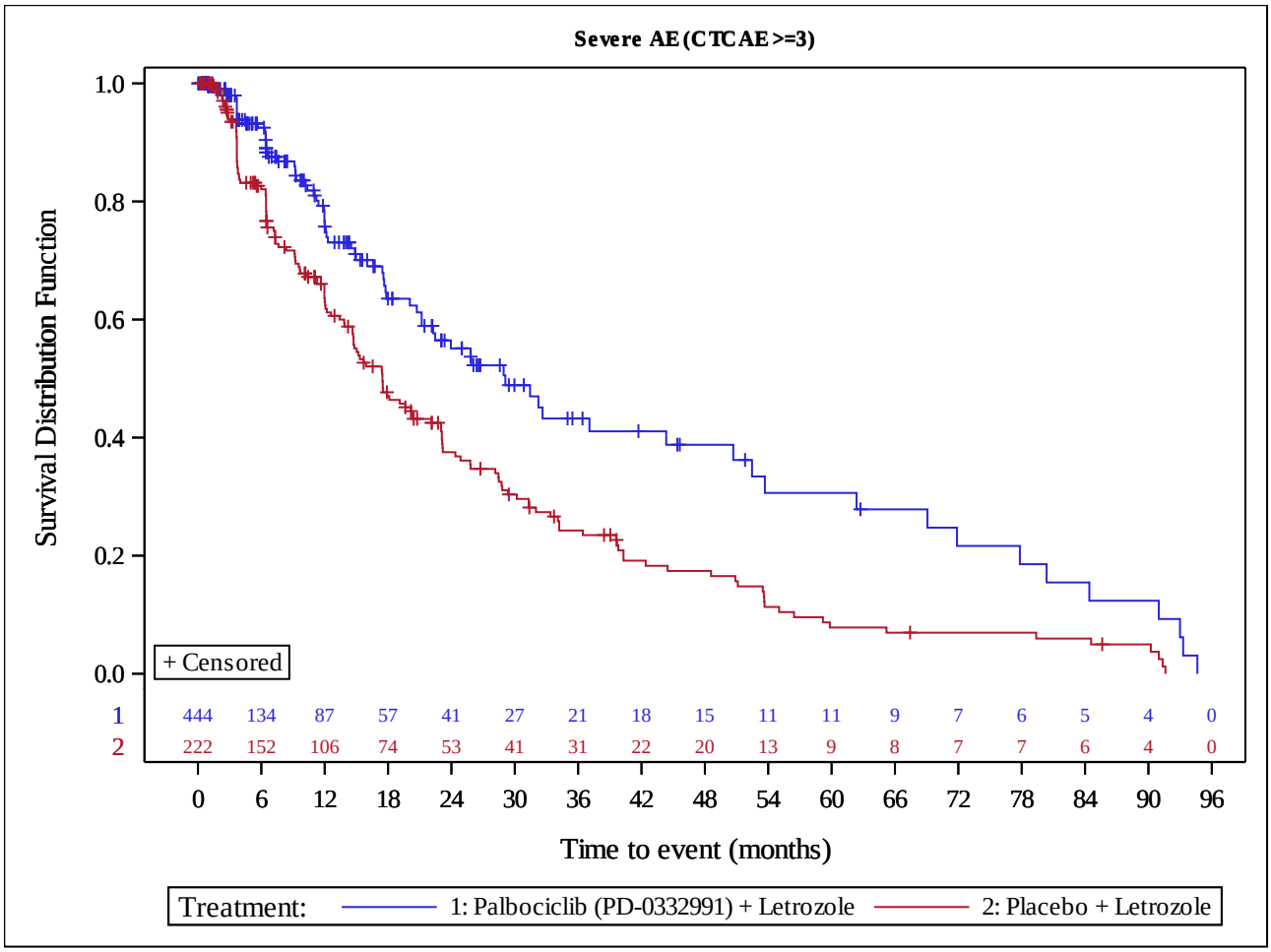


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety -Population; Studie PALOMA-2)

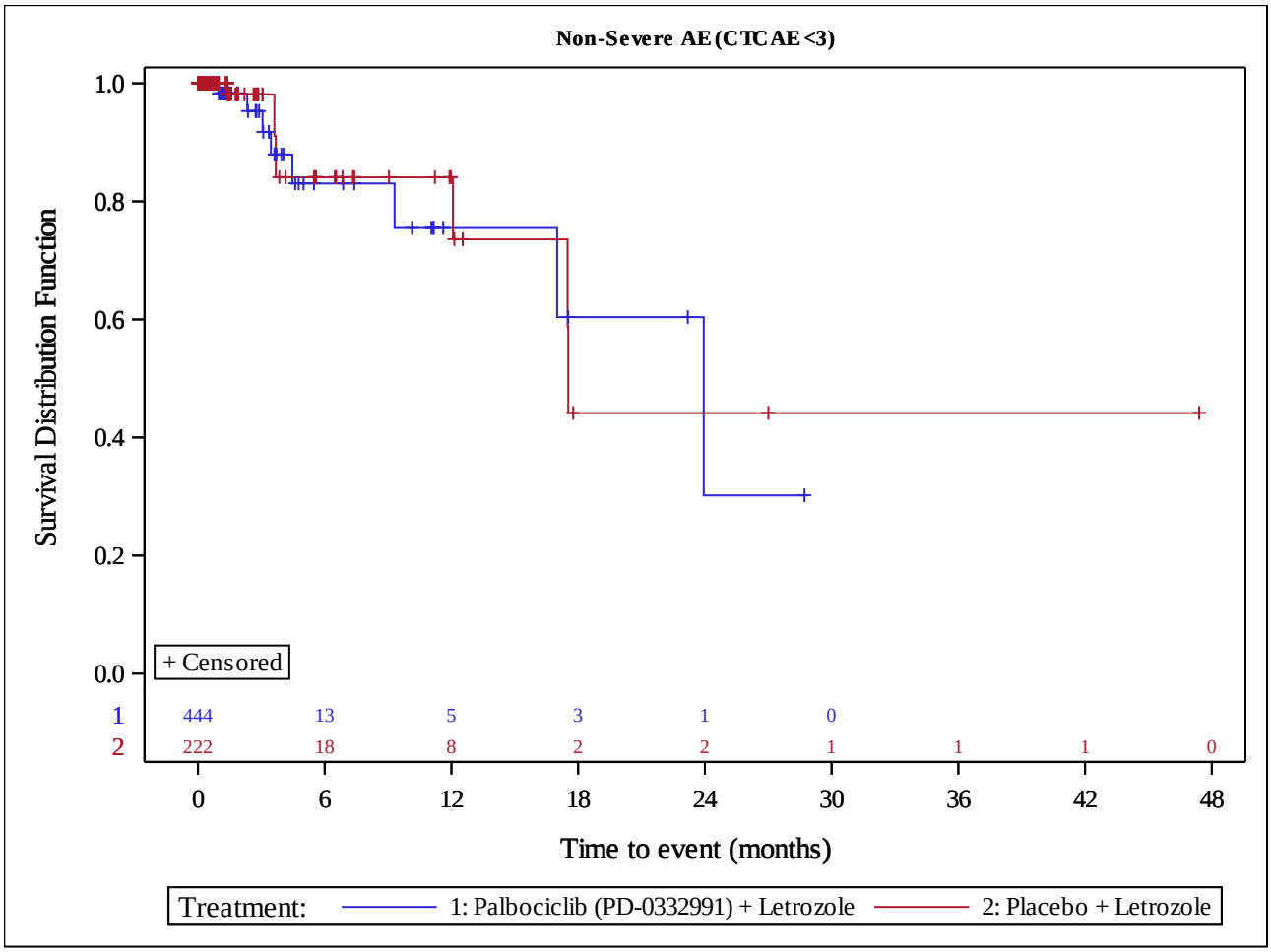


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Nichtschweren UE (CTCAE-Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-2)

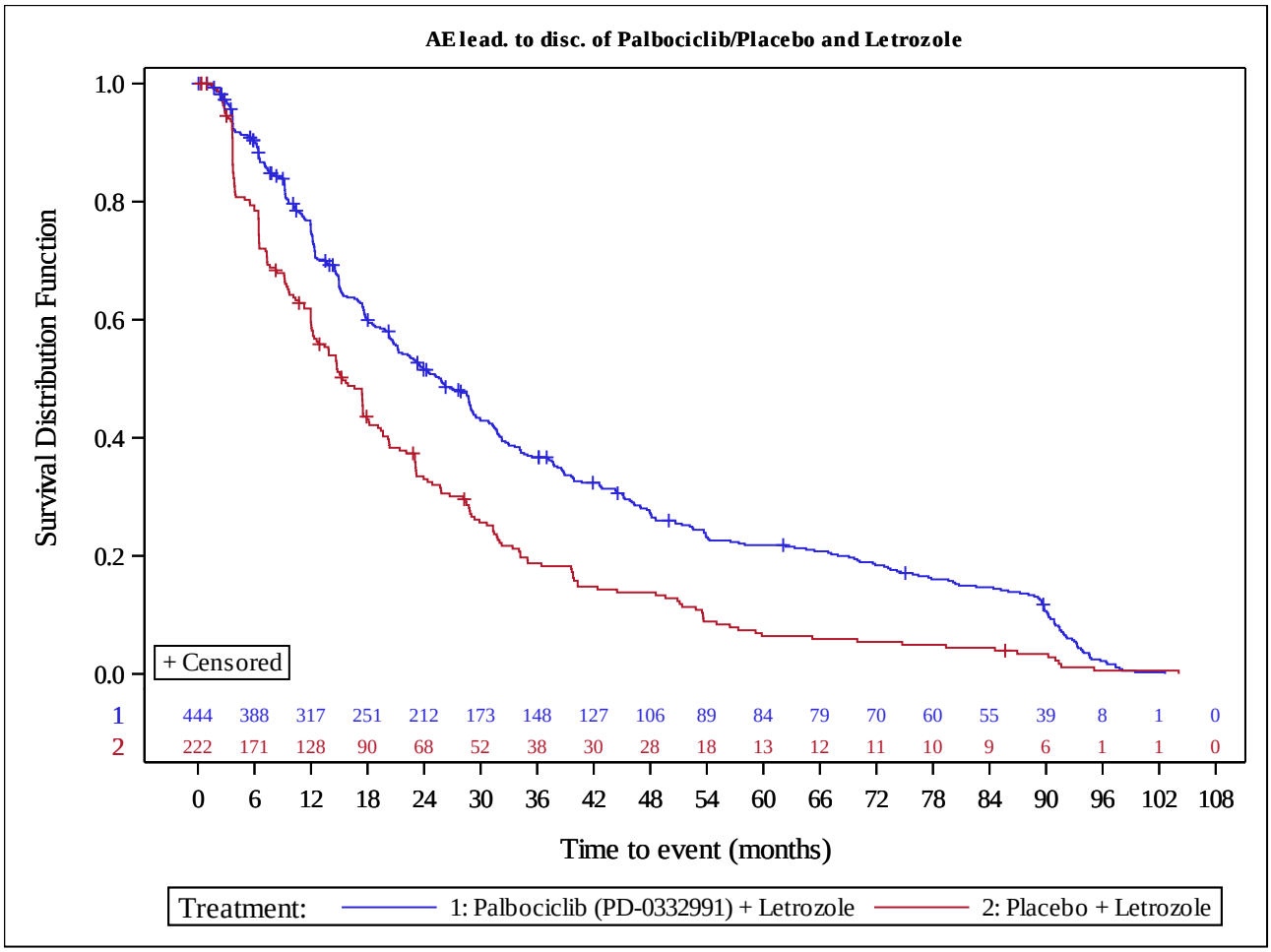


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-2)

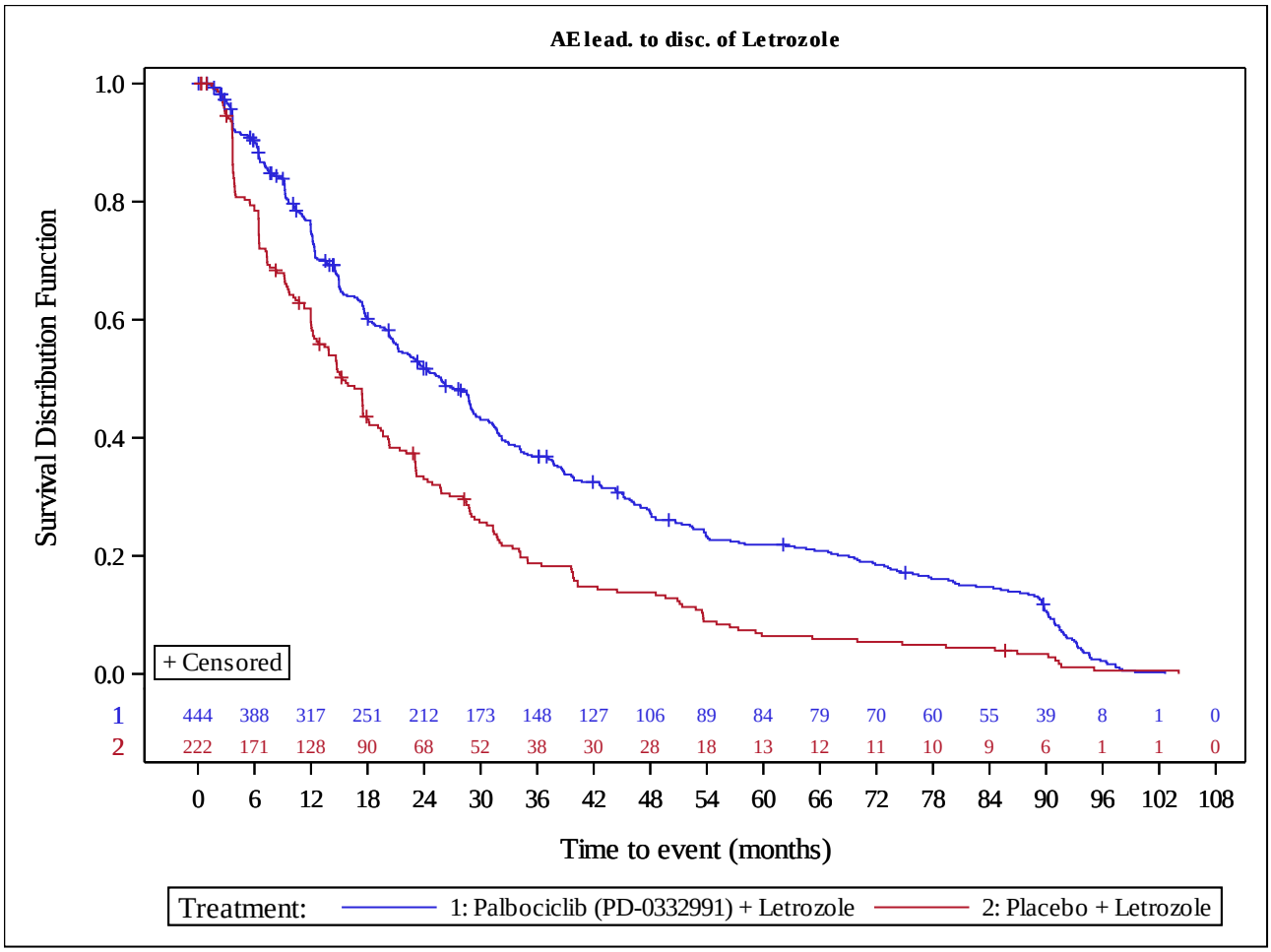


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch von Letrozol führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2)

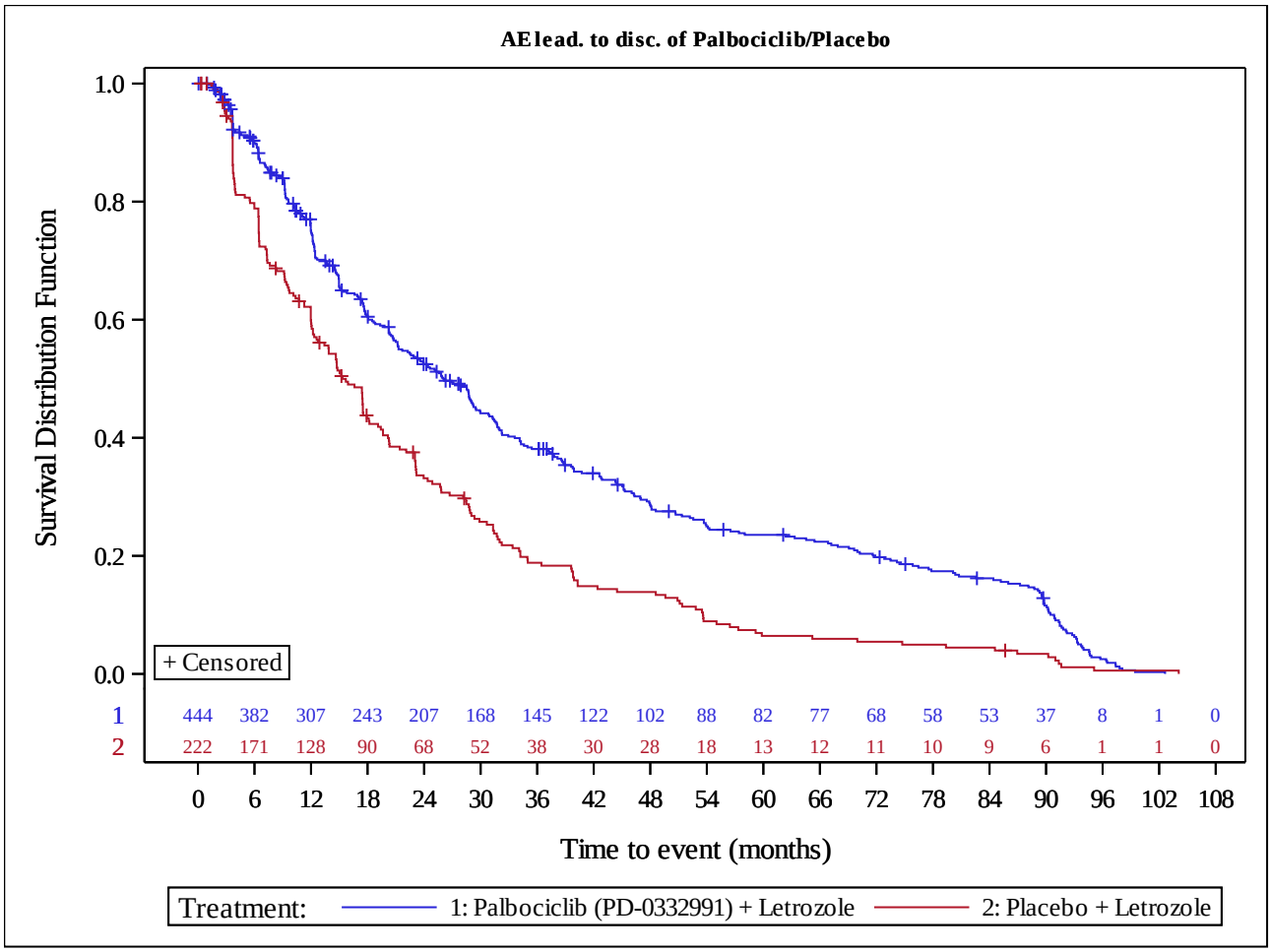


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2)

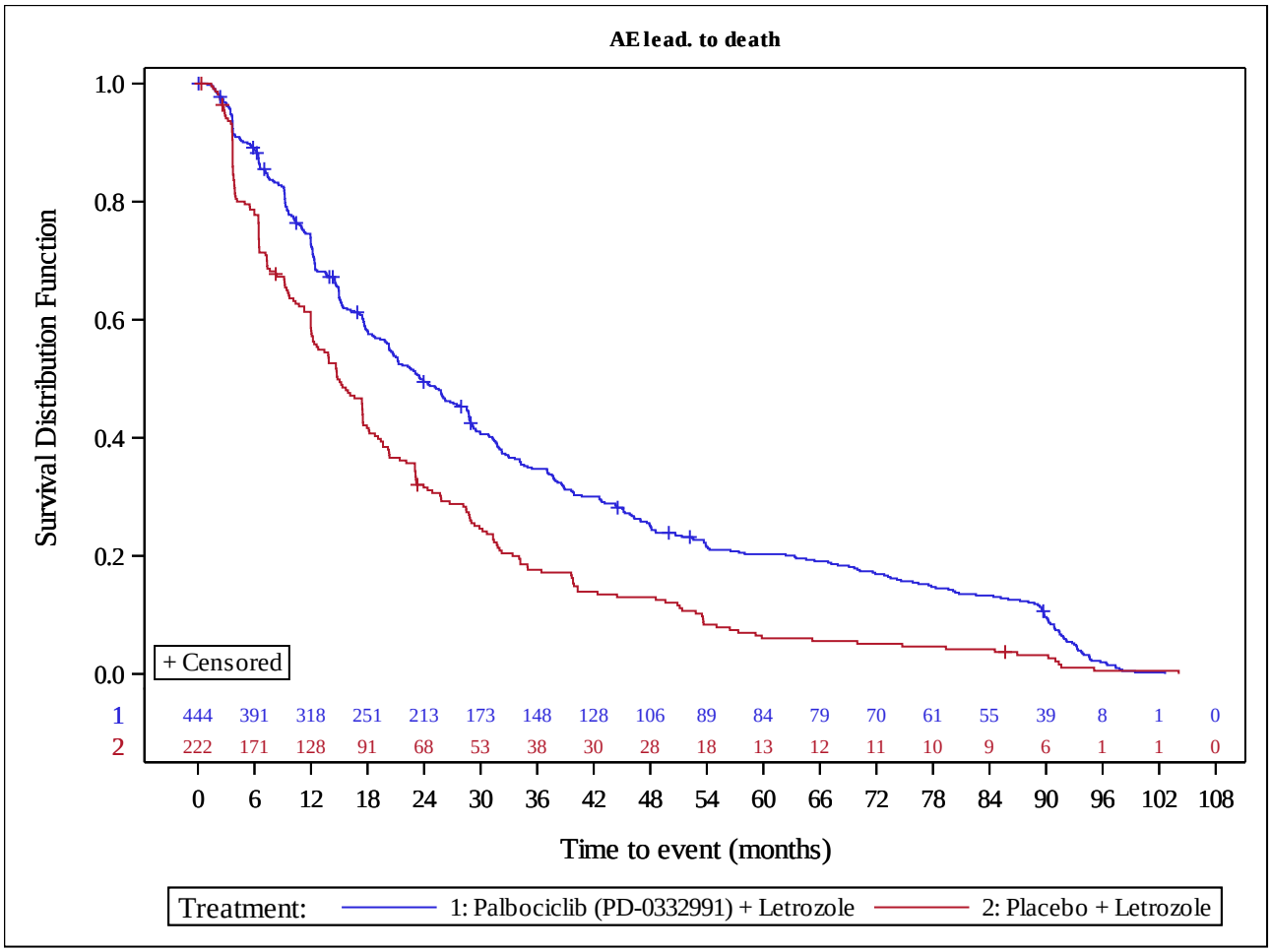


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-2)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Maßgebliche Analyse				
UE aller Grade				
168/168 (100,0)	0,5 [NE; NE]	155/171 (90,6)	1,0 [0,7; 1,4]	4,12 [3,09; 5,49]; < 0,0001
Schwerwiegende UE (SUE)				
26/168 (15,5)	NE [NE; NE]	16/171 (9,4)	NE [NE; NE]	1,50 [0,80; 2,81]; 0,1995
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)				
168/168 (100,0)	0,5 [NE; NE]	154/171 (90,1)	1,0 [0,7; 1,4]	2,87 [2,23; 3,68]; < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				
153/168 (91,1)	0,7 [0,5; 0,7]	38/171 (22,2)	NE [52,5; NE]	11,29 [7,73; 16,47]; < 0,0001
UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten				
10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	3/171 (1,8)	NE [NE; NE]	2,79 [0,76; 10,21]; 0,1050
UE, die zum Abbruch von Letrozol führten				
10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	3/171 (1,8)	NE [NE; NE]	2,79 [0,76; 10,21]; 0,1050
UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten				
11/168 (6,5)	NE [NE; NE]	4/171 (2,3)	NE [NE; NE]	2,28 [0,72; 7,21]; 0,1492
UE, die zum Tod führten				
4/168 (2,4)	NE [NE; NE]	2/171 (1,2)	NE [NE; NE]	2,03 [0,37; 11,06]; 0,4054
Sensitivitätsanalyse				
UE aller Grade ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
168/168 (100,0)	0,5 [NE; NE]	155/171 (90,6)	1,0 [0,7; 1,4]	4,12 [3,09; 5,49]; < 0,0001

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schwerwiegende UE (SUE) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
26/168 (15,5)	NE [NE; NE]	16/171 (9,4)	NE [NE; NE]	1,50 [0,80; 2,81]; 0,1995
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch der Kombitherapie führten				
10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	3/171 (1,8)	NE [NE; NE]	2,79 [0,76; 10,21]; 0,1050
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
153/168 (91,1)	0,7 [0,5; 0,7]	38/171 (22,2)	NE [52,5; NE]	11,29 [7,73; 16,47]; < 0,0001
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
168/168 (100,0)	0,5 [NE; NE]	154/171 (90,1)	1,0 [0,7; 1,4]	2,87 [2,23; 3,68]; < 0,0001
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch von Letrozol führten				
10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	3/171 (1,8)	NE [NE; NE]	2,79 [0,76; 10,21]; 0,1050
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten				
11/168 (6,5)	NE [NE; NE]	4/171 (2,3)	NE [NE; NE]	2,28 [0,72; 7,21]; 0,1492
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Tod führten				
4/168 (2,4)	NE [NE; NE]	2/171 (1,2)	NE [NE; NE]	2,03 [0,37; 11,06]; 0,4054

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)
a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Maßgebliche Analyse

Unerwünschte Ereignisse treten bei nahezu allen Patientinnen auf. Bei SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen und UE, die zum Tod führen, treten keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte auf. Sowohl bei schweren UE vom CTCAE-Grad ≥ 3, als auch bei leichten bis moderaten UE vom CTCAE-Grad < 3 zeigt sich ein Behandlungseffekt zuungunsten der

Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (HR 95%-KI: 11,29 [7,73; 16,47]; p < 0,0001 bzw. HR 95%-KI: 2,87 [2,23; 3,68]; p < 0,0001).

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden UE, die der Krankheitsprogression zugeordnet werden konnten, ausgeschlossen. Für die Gesamtrate SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen und UE, die zum Tod führen, treten keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte auf. Hinsichtlich schweren UE vom CTCAE-Grad ≥ 3, als auch bei leichten bis moderaten UE vom CTCAE-Grad < 3 zeigt sich ein Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (HR 95%-KI: 11,29 [7,73; 16,47]; p < 0,0001 bzw. [HR 95%-KI: 2,87 [12,23; 3,68]; p < 0,0001]).

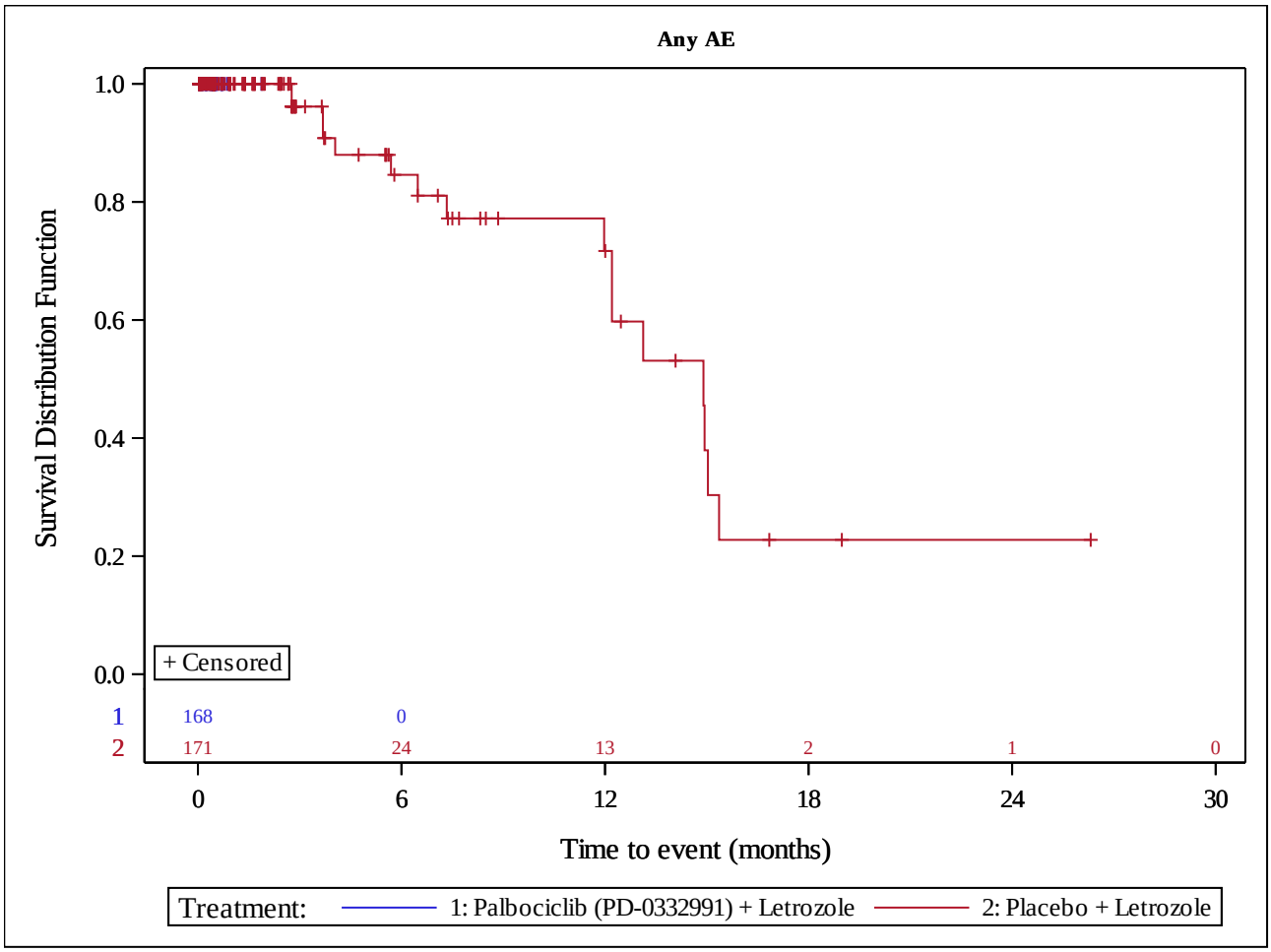


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE aller Grade aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-4)

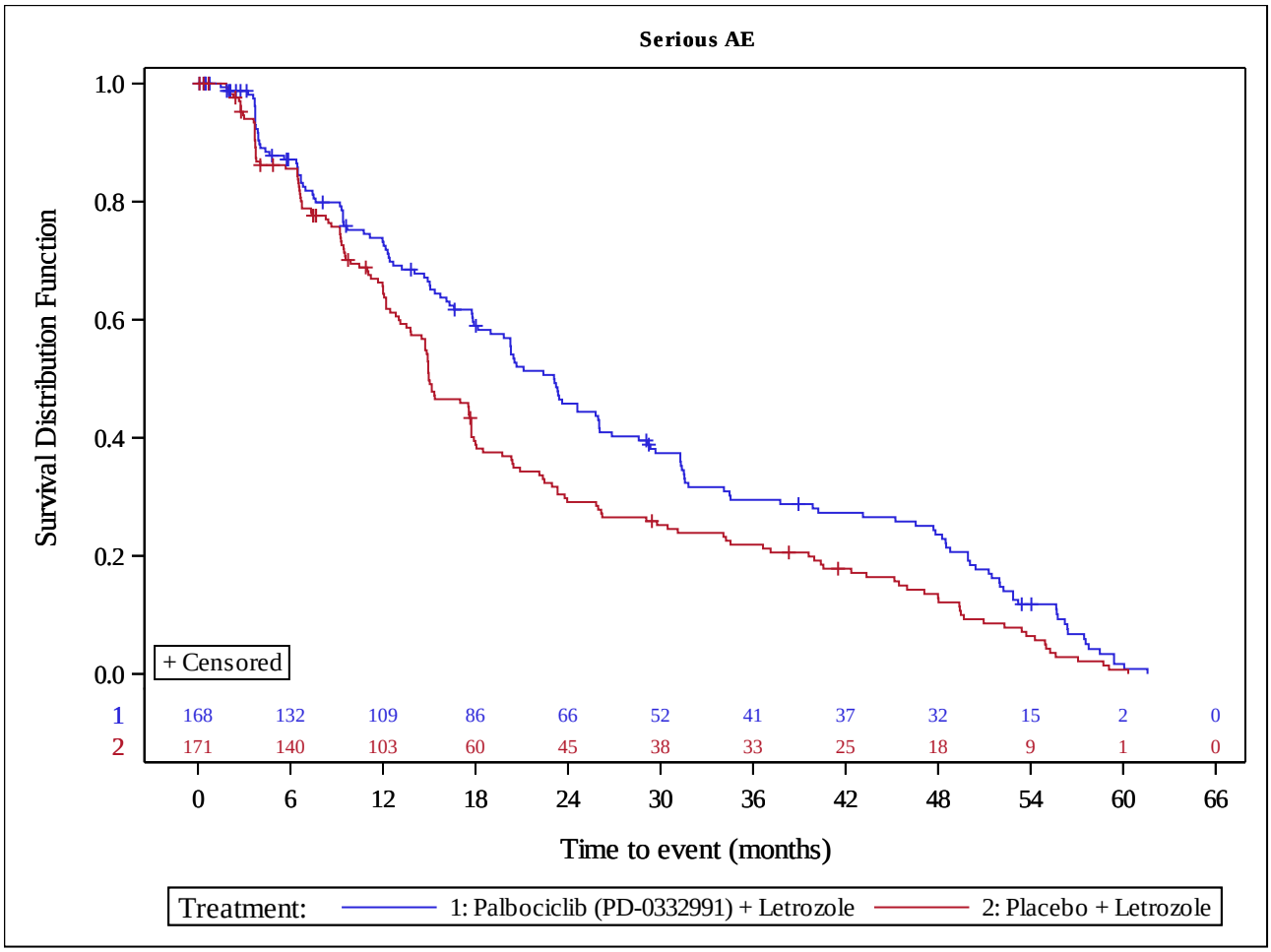


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schwerwiegende UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-4)

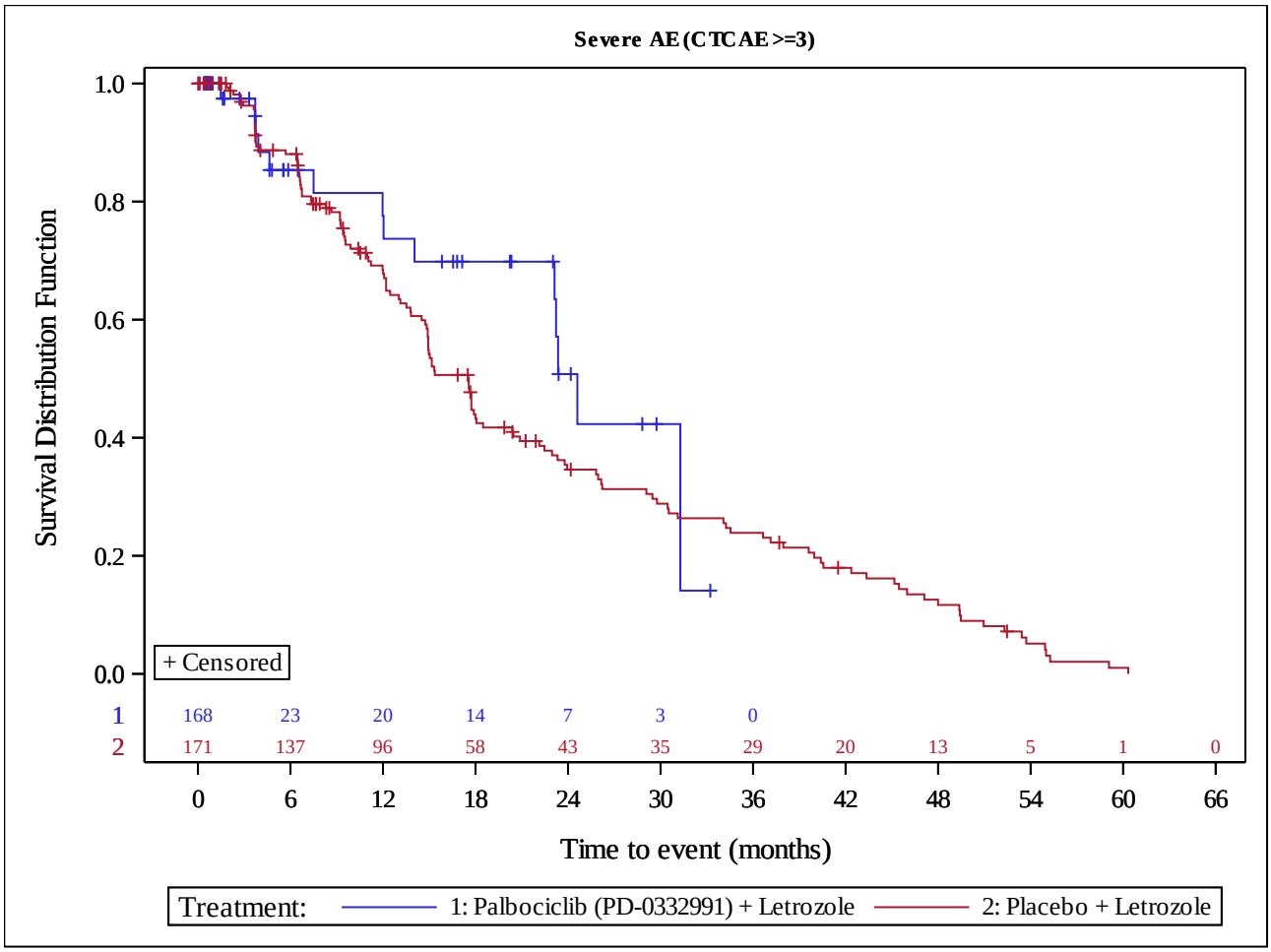


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-4)

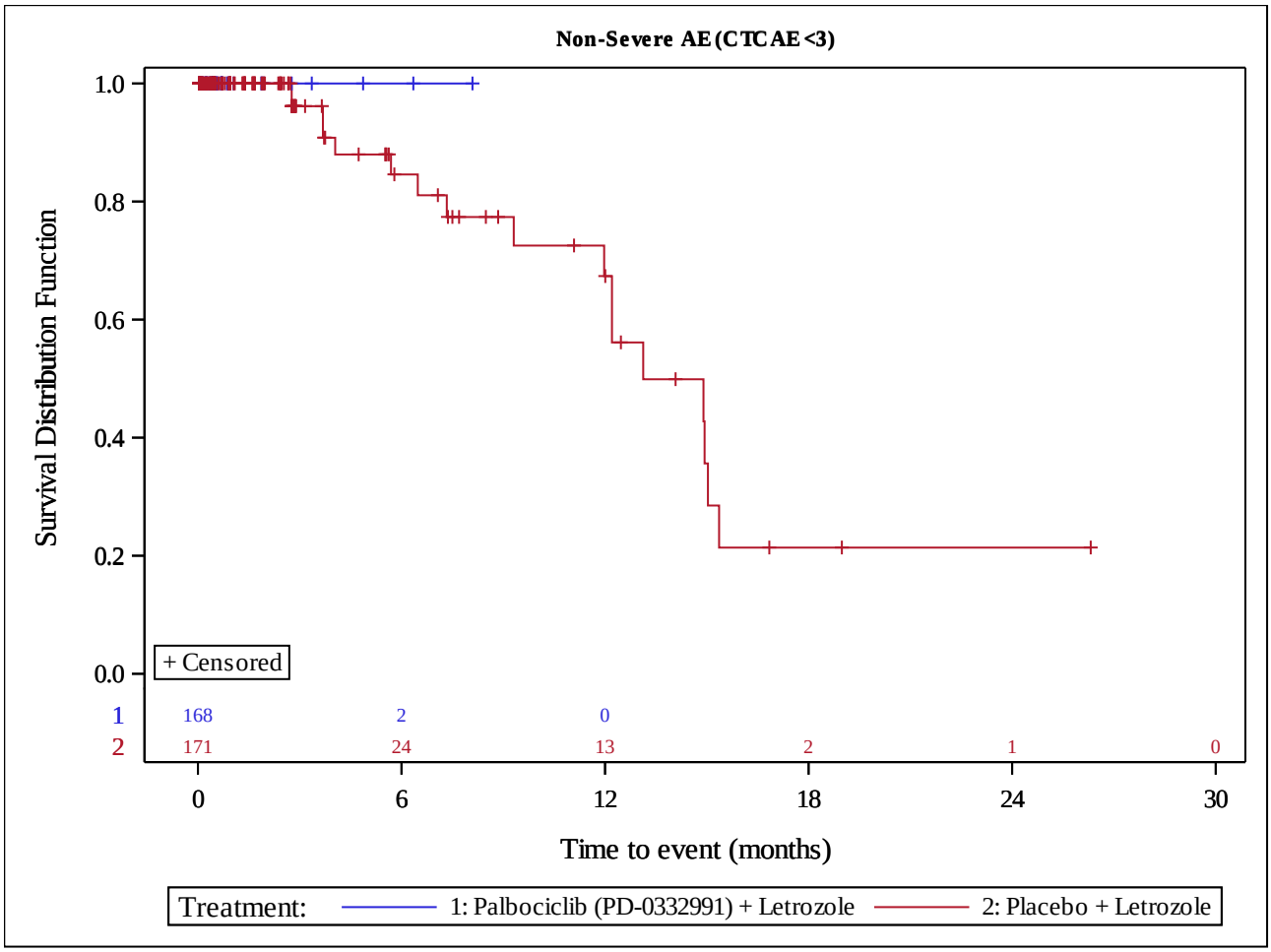


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population; Studie PALOMA-4)

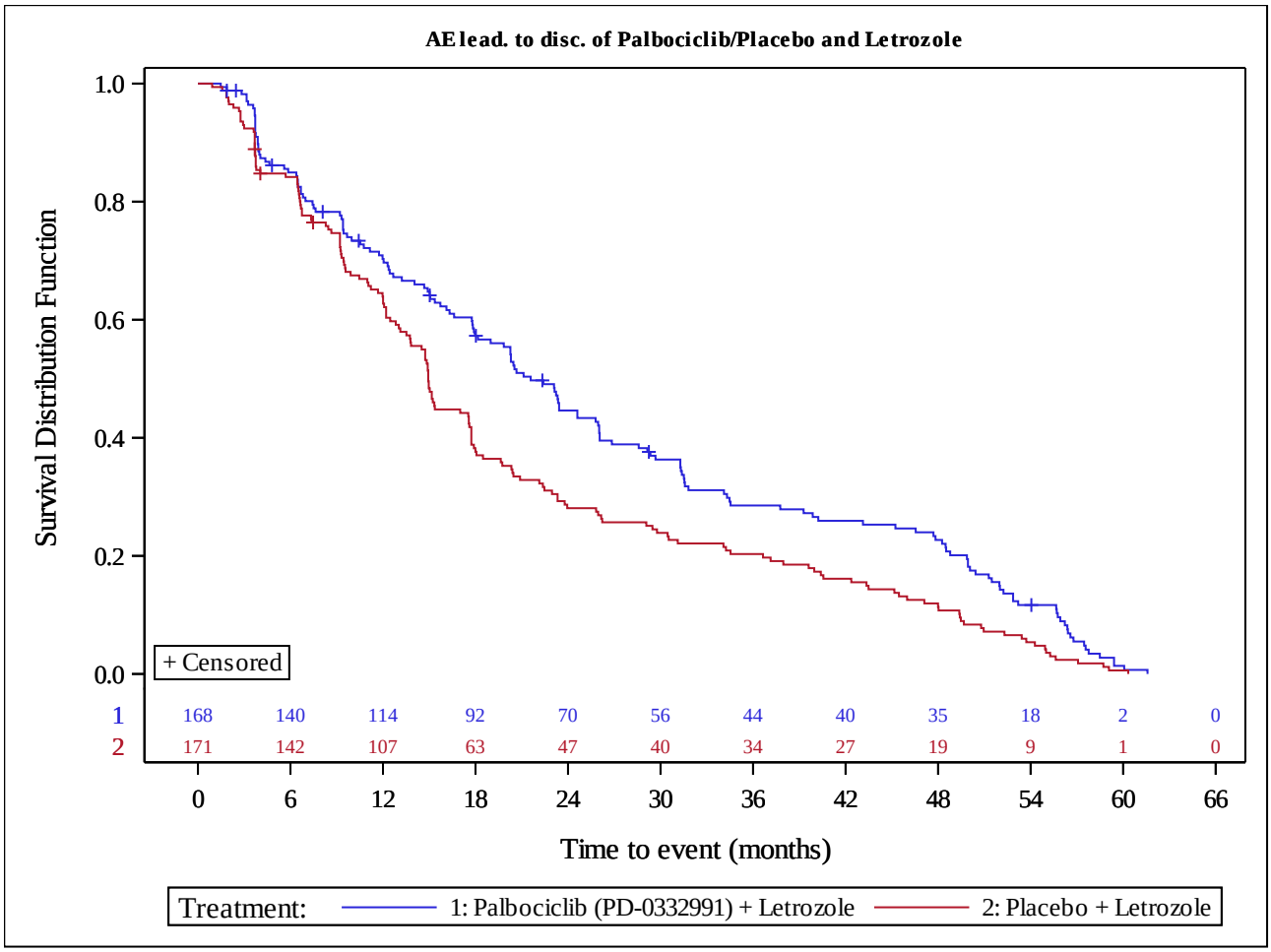


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)

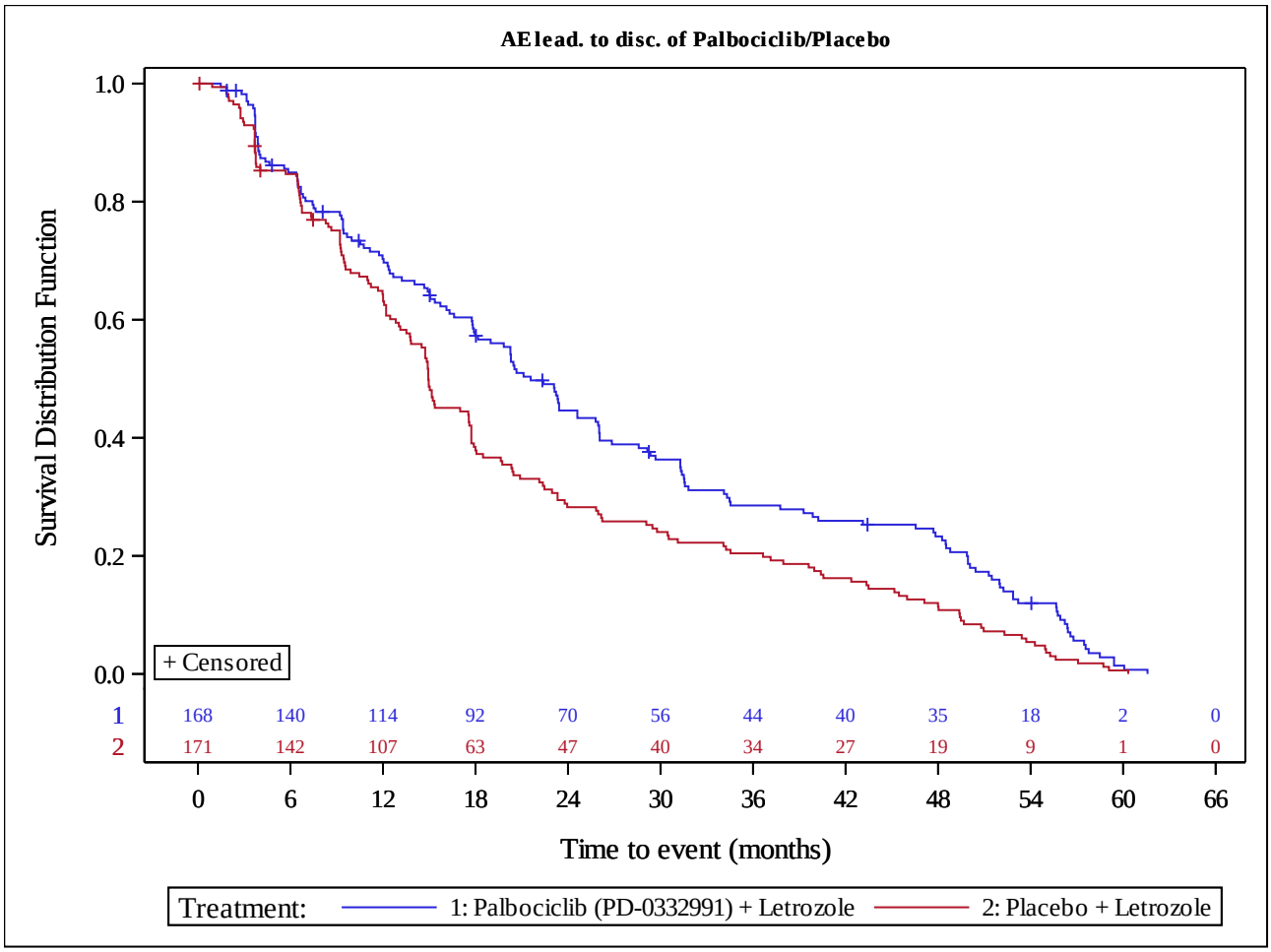


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)

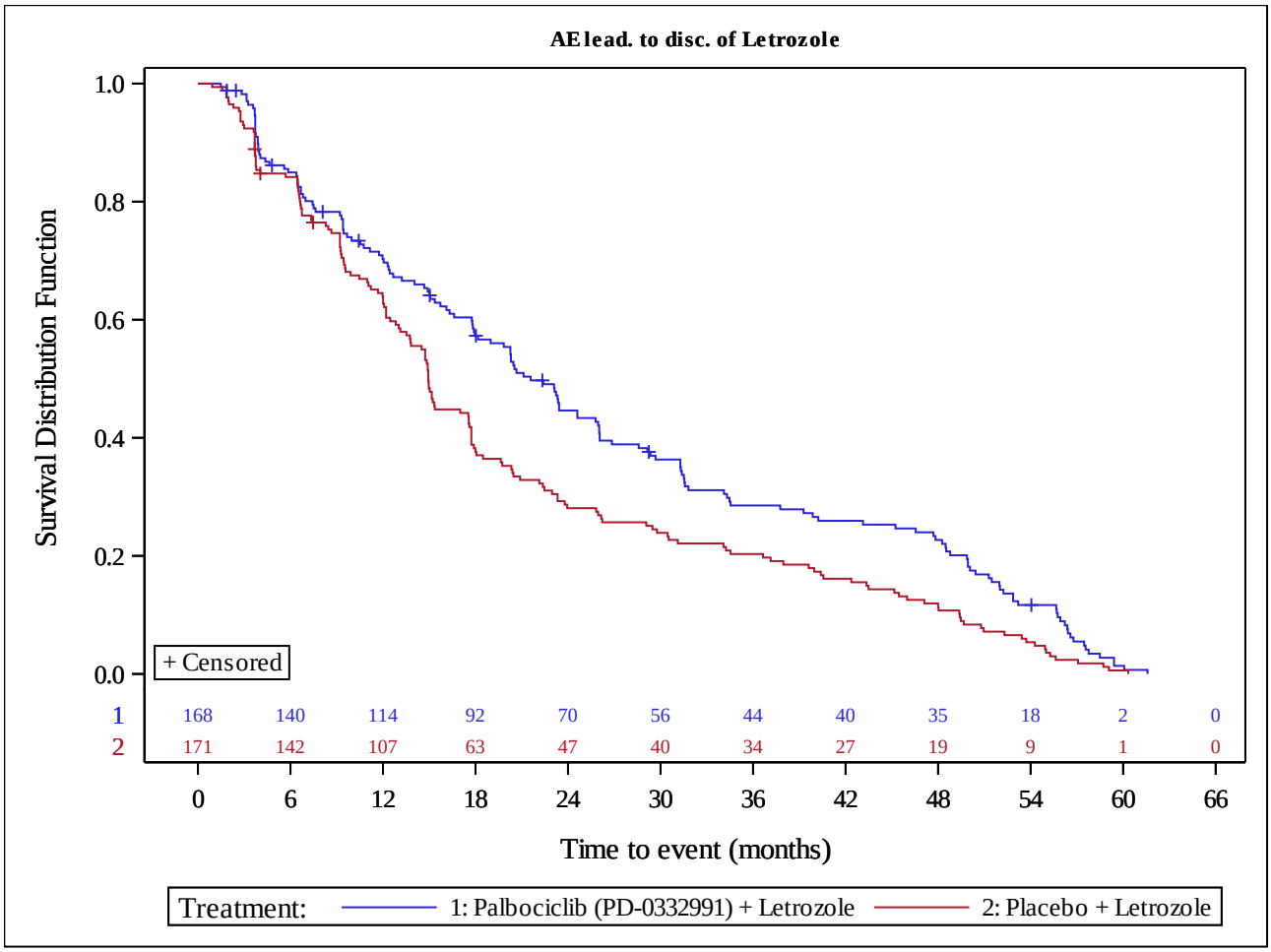


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Abbruch von Letrozol führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)

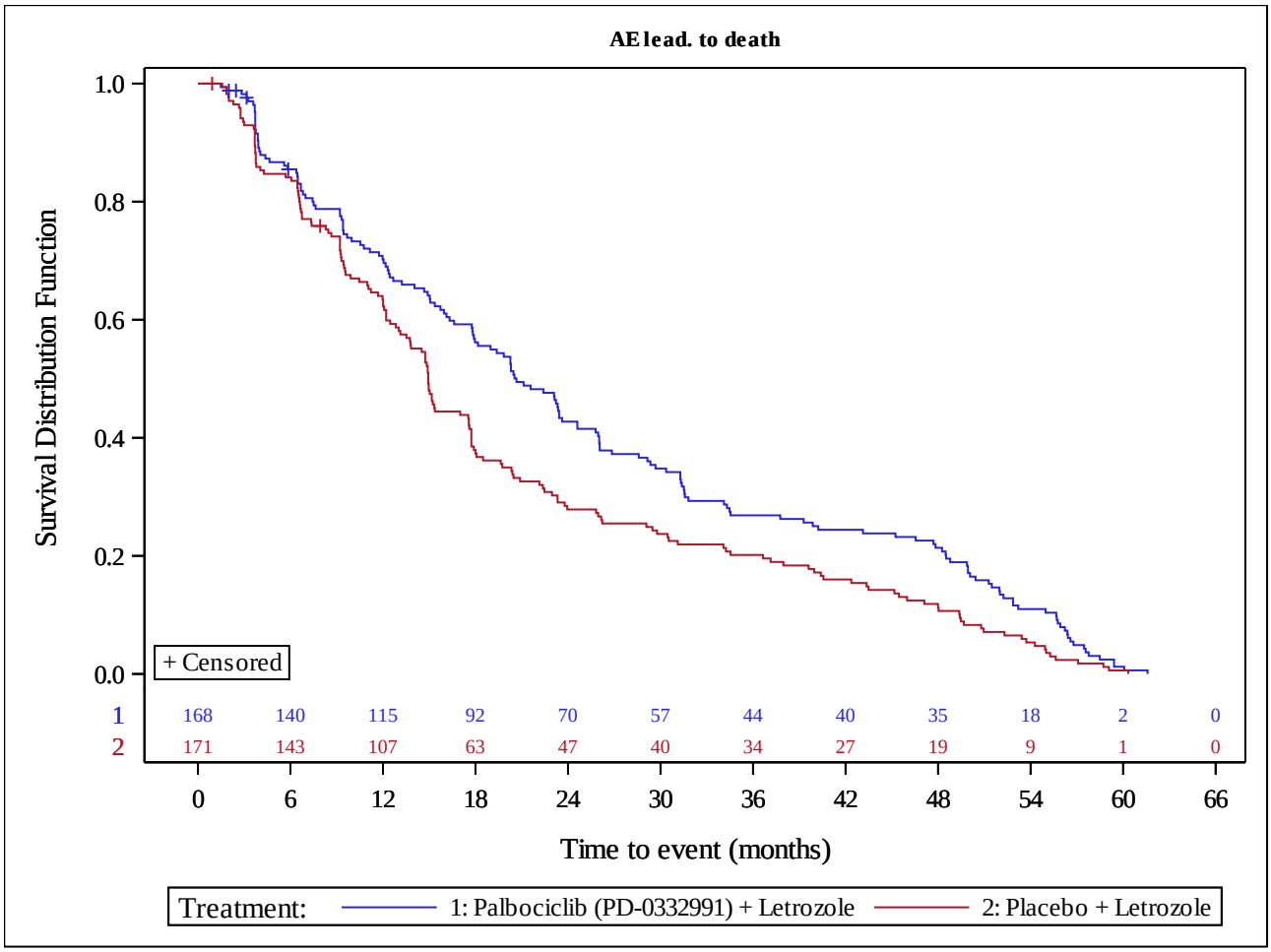


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	320/444 (72,1)	3,8 [2,6; 5,6]	132/222 (59,5)	6,6 [3,7; 10,2]	1,24 [1,01; 1,52]; 0,0348
Ödem peripher	64/444 (14,4)	NE [NE; NE]	19/222 (8,6)	NE [80,2; NE]	1,38 [0,82; 2,30]; 0,2210
Schmerz	45/444 (10,1)	NE [NE; NE]	20/222 (9,0)	NE [91,4; NE]	0,92 [0,54; 1,56]; 0,7497
Periphere Schwellung	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,57 [0,44; 5,62]; 0,4816
Fieber	66/444 (14,9)	NE [NE; NE]	20/222 (9,0)	NE [NE; NE]	1,40 [0,85; 2,31]; 0,1881
Grippeähnliche Erkrankung	34/444 (7,7)	NE [NE; NE]	11/222 (5,0)	NE [NE; NE]	1,20 [0,61; 2,37]; 0,6032
Brustkorbschmerz	31/444 (7,0)	NE [NE; NE]	8/222 (3,6)	NE [80,2; NE]	1,49 [0,68; 3,26]; 0,3143
Unwohlsein	13/444 (2,9)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	0,98 [0,34; 2,77]; 0,9626
Schüttelfrost	24/444 (5,4)	NE [NE; NE]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	1,35 [0,58; 3,15]; 0,4890
Schleimhaut-entzündung	49/444 (11,0)	NE [NE; NE]	9/222 (4,1)	NE [NE; NE]	2,39 [1,17; 4,88]; 0,0133
Ermüdung	181/444 (40,8)	73,0 [32,5; NE]	65/222 (29,3)	78,8 [47,6; NE]	1,36 [1,03; 1,81]; 0,0312
Asthenie	84/444 (18,9)	NE [NE; NE]	27/222 (12,2)	NE [NE; NE]	1,40 [0,91; 2,16]; 0,1287

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Augenerkrankungen					
Gesamt	124/444 (27,9)	NE [51,8; NE]	37/222 (16,7)	90,5 [73,9; NE]	1,47 [1,02; 2,12]; 0,0386
Katarakt	27/444 (6,1)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [90,5; NE]	1,38 [0,56; 3,38]; 0,4781
Trockenes Auge	26/444 (5,9)	NE [NE; NE]	10/222 (4,5)	NE [NE; NE]	0,98 [0,47; 2,04]; 0,9496
Tränensekretion verstärkt	33/444 (7,4)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	6,99 [1,68; 29,17]; 0,0019
Sehen verschwommen	23/444 (5,2)	NE [NE; NE]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	1,38 [0,59; 3,23]; 0,4541
Sehverschlechterung	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	2,76 [0,62; 12,24]; 0,1622
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	242/444 (54,5)	14,9 [11,3; 22,3]	98/222 (44,1)	22,1 [11,1; 57,2]	1,18 [0,93; 1,49]; 0,1727
Husten	127/444 (28,6)	NE [57,1; NE]	48/222 (21,6)	NE [48,5; NE]	1,14 [0,82; 1,59]; 0,4459
Dyspnoe	79/444 (17,8)	NE [94,0; NE]	35/222 (15,8)	NE [NE; NE]	0,97 [0,65; 1,44]; 0,8645
Belastungsdyspnoe	16/444 (3,6)	NE [NE; NE]	8/222 (3,6)	NE [NE; NE]	0,87 [0,37; 2,04]; 0,7510
Epistaxis	43/444 (9,7)	NE [NE; NE]	16/222 (7,2)	NE [NE; NE]	1,23 [0,69; 2,19]; 0,4733
Nasenverstopfung	23/444 (5,2)	NE [96,2; NE]	8/222 (3,6)	NE [NE; NE]	1,16 [0,52; 2,61]; 0,7126
Nasenschleimhaut trocken	11/444 (2,5)	NE [NE; NE]	1/222 (0,5)	NE [NE; NE]	5,00 [0,64; 38,76]; 0,0874

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schmerzen im Oropharynx	49/444 (11,0)	NE [NE; NE]	9/222 (4,1)	NE [NE; NE]	2,34 [1,15; 4,77]; 0,0159
Pleuraerguss	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	3,02 [0,68; 13,35]; 0,1255
Husten mit Auswurf	19/444 (4,3)	NE [NE; NE]	10/222 (4,5)	NE [NE; NE]	0,70 [0,32; 1,52]; 0,3641
Allergische Rhinitis	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,34 [0,37; 4,90]; 0,6559
Rhinorrhoe	23/444 (5,2)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	2,39 [0,82; 6,92]; 0,0983
Hustensyndrom der oberen Atemwege	11/444 (2,5)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	2,14 [0,47; 9,70]; 0,3146
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Gesamt	79/444 (17,8)	NE [NE; NE]	29/222 (13,1)	NE [NE; NE]	1,12 [0,73; 1,71]; 0,6135
Brustschmerz	23/444 (5,2)	NE [NE; NE]	10/222 (4,5)	NE [NE; NE]	0,85 [0,40; 1,80]; 0,6661
Vaginale Blutung	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,67 [0,47; 5,93]; 0,4236
Vulvovaginale Trockenheit	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	2,38 [0,70; 8,14]; 0,1533
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamt	257/444 (57,9)	9,3 [7,3; 12,0]	92/222 (41,4)	25,7 [11,4; NE]	1,43 [1,12; 1,81]; 0,0034
Alopezie	150/444 (33,8)	NE [NE; NE]	36/222 (16,2)	NE [NE; NE]	2,00 [1,39; 2,88]; 0,0001
Trockene Haut	66/444 (14,9)	NE [NE; NE]	16/222 (7,2)	NE [NE; NE]	1,76 [1,02; 3,05]; 0,0395

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erythem	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	10/222 (4,5)	NE [NE; NE]	0,54 [0,24; 1,21]; 0,1286
Hyperhidrosis	13/444 (2,9)	NE [NE; NE]	1/222 (0,5)	NE [NE; NE]	5,68 [0,74; 43,49]; 0,0587
Nagelerkrankung	15/444 (3,4)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	2,14 [0,62; 7,40]; 0,2180
Nächtliche Schweißausbrüche	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	1,61 [0,53; 4,89]; 0,3996
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034**
Pruritus	49/444 (11,0)	NE [NE; NE]	11/222 (5,0)	NE [NE; NE]	1,93 [1,00; 3,71]; 0,0463
Ausschlag	76/444 (17,1)	NE [NE; NE]	24/222 (10,8)	NE [NE; NE]	1,40 [0,88; 2,22]; 0,1506
Ausschlag makulo-papulös	11/444 (2,5)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,36 [0,37; 4,93]; 0,6419
Hautläsion	13/444 (2,9)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	1,28 [0,42; 3,95]; 0,6645
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt	58/444 (13,1)	NE [NE; NE]	23/222 (10,4)	NE [NE; NE]	0,97 [0,60; 1,59]; 0,9195
Dysurie	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	1,10 [0,35; 3,46]; 0,8695
Pollakisurie	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	1,34 [0,44; 4,13]; 0,6033
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	342/444 (77,0)	1,0 [0,9; 1,0]	34/222 (15,3)	NE [NE; NE]	8,38 [5,89; 11,94]; < 0,0001

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Anämie	121/444 (27,3)	NE [84,7; NE]	23/222 (10,4)	NE [NE; NE]	2,36 [1,51; 3,69]; =0,0001
Febrile Neutropenie	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034**
Leukopenie	115/444 (25,9)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	30,49 [7,54; 123,30]; < 0,0001
Neutropenie	308/444 (69,4)	1,0 [1,0; 2,8]	8/222 (3,6)	NE [NE; NE]	30,58 [15,15; 61,73]; < 0,0001
Thrombozytopenie	63/444 (14,2)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [83,7; NE]	6,76 [2,46; 18,58]; < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt	331/444 (74,5)	2,0 [1,4; 3,3]	131/222 (59,0)	6,5 [3,4; 12,3]	1,36 [1,11; 1,67]; 0,0026
Mundschmerzen	13/444 (2,9)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,85 [0,53; 6,51]; 0,3304
Erbrechen	80/444 (18,0)	NE [NE; NE]	39/222 (17,6)	NE [NE; NE]	0,91 [0,62; 1,34]; 0,6296
Stomatitis	76/444 (17,1)	NE [NE; NE]	15/222 (6,8)	NE [NE; NE]	2,39 [1,37; 4,16]; 0,0015
Zahnschmerzen	23/444 (5,2)	NE [NE; NE]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	1,24 [0,53; 2,89]; 0,6260
Bauch aufgetrieben	21/444 (4,7)	NE [NE; NE]	14/222 (6,3)	NE [NE; NE]	0,64 [0,32; 1,26]; 0,1933
Abdominalschmerz	67/444 (15,1)	NE [NE; NE]	15/222 (6,8)	NE [NE; NE]	1,81 [1,03; 3,18]; 0,0353
Schmerzen Oberbauch	39/444 (8,8)	NE [NE; NE]	20/222 (9,0)	NE [NE; NE]	0,77 [0,45; 1,32]; 0,3387
Obstipation	105/444 (23,6)	NE [NE; NE]	36/222 (16,2)	NE [NE; NE]	1,27 [0,87; 1,86]; 0,2118

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Diarrhö	135/444 (30,4)	NE [64,3; NE]	51/222 (23,0)	NE [47,4; NE]	1,22 [0,88; 1,69]; 0,2276
Mundtrockenheit	27/444 (6,1)	NE [NE; NE]	12/222 (5,4)	NE [NE; NE]	1,02 [0,52; 2,02]; 0,9467
Dyspepsie	52/444 (11,7)	NE [NE; NE]	29/222 (13,1)	NE [NE; NE]	0,73 [0,46; 1,15]; 0,1688
Dysphagie	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	1,25 [0,40; 3,91]; 0,6959
Flatulenz	11/444 (2,5)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [NE; NE]	0,75 [0,27; 2,06]; 0,5799
Gastritis	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,12 [0,30; 4,11]; 0,8686
Gastroösophageale Refluxerkrankung	37/444 (8,3)	NE [NE; NE]	8/222 (3,6)	NE [NE; NE]	1,81 [0,84; 3,90]; 0,1252
Zahnfleischschmerz	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [NE; NE]	0,94 [0,36; 2,45]; 0,8944
Hämorrhoiden	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [NE; NE]	1,17 [0,46; 2,98]; 0,7448
Mundulzeration	22/444 (5,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 22,55 [1,37; 370,03]; 0,0291**
Übelkeit	168/444 (37,8)	NE [80,2; NE]	60/222 (27,0)	NE [NE; NE]	1,37 [1,02; 1,85]; 0,0348
Erkrankungen des Immunsystems					
Gesamt	21/444 (4,7)	NE [NE; NE]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	1,14 [0,48; 2,69]; 0,7691
Jahreszeitbedingte Allergie	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,26 [0,34; 4,63]; 0,7235

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	232/444 (52,3)	19,8 [13,7; 24,4]	93/222 (41,9)	80,9 [11,1; NE]	1,15 [0,90; 1,46]; 0,2523
Parästhesie	25/444 (5,6)	NE [NE; NE]	9/222 (4,1)	NE [NE; NE]	1,10 [0,51; 2,36]; 0,8148
Periphere sensorische Neuropathie	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	0,94 [0,33; 2,69]; 0,9153
Ischialgie	11/444 (2,5)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	0,74 [0,25; 2,16]; 0,5825
Synkope	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,30 [0,35; 4,77]; 0,6911
Geschmacksstörung	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	1,17 [0,41; 3,31]; 0,7740
Tremor	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,18 [0,32; 4,35]; 0,8059
Kopfschmerzen	109/444 (24,5)	NE [NE; NE]	62/222 (27,9)	80,9 [67,8; NE]	0,76 [0,55; 1,04]; 0,0821
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	11/444 (2,5)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	0,79 [0,27; 2,31]; 0,6624
Hypoästhesie	22/444 (5,0)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	3,20 [0,96; 10,70]; 0,0460
Periphere Neuropathie	22/444 (5,0)	NE [NE; NE]	9/222 (4,1)	NE [NE; NE]	1,03 [0,47; 2,24]; 0,9426
Schwindelgefühl	77/444 (17,3)	NE [NE; NE]	35/222 (15,8)	NE [NE; NE]	0,92 [0,61; 1,37]; 0,6660
Dysgeusie	37/444 (8,3)	NE [NE; NE]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	2,45 [1,09; 5,50]; 0,0251

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamt	37/444 (8,3)	NE [NE; NE]	19/222 (8,6)	NE [80,9; NE]	0,70 [0,40; 1,22]; 0,2033
Ohrschmerzen	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,14 [0,31; 4,22]; 0,8401
Vertigo	16/444 (3,6)	NE [NE; NE]	11/222 (5,0)	NE [NE; NE]	0,53 [0,24; 1,16]; 0,1056
Gefäßerkrankungen					
Gesamt	155/444 (34,9)	87,1 [39,6; NE]	92/222 (41,4)	38,7 [18,8; 80,9]	0,68 [0,52; 0,88]; 0,0033
Hitzewallung	100/444 (22,5)	NE [NE; NE]	69/222 (31,1)	NE [NE; NE]	0,63 [0,46; 0,86]; 0,0029
Hypertonie	43/444 (9,7)	NE [NE; NE]	24/222 (10,8)	NE [83,2; NE]	0,68 [0,41; 1,12]; 0,1301
Lymphödem	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	0,93 [0,33; 2,65]; 0,8904
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt	30/444 (6,8)	NE [NE; NE]	14/222 (6,3)	NE [NE; NE]	0,78 [0,41; 1,48]; 0,4423
Herzerkrankungen					
Gesamt	73/444 (16,4)	NE [NE; NE]	26/222 (11,7)	NE [80,9; NE]	1,16 [0,74; 1,83]; 0,5090
Vorhofflimmern	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,12 [0,31; 4,11]; 0,8643
Palpitationen	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	8/222 (3,6)	NE [NE; NE]	0,71 [0,30; 1,71]; 0,4486
Sinustachykardie	11/444 (2,5)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [73,9; NE]	1,53 [0,42; 5,54]; 0,5109

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Tachykardie	16/444 (3,6)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	1,54 [0,51; 4,63]; 0,4412
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	286/444 (64,4)	10,1 [8,0; 11,5]	102/222 (45,9)	19,4 [12,4; 21,5]	1,46 [1,16; 1,83]; 0,0011
Bronchitis	28/444 (6,3)	NE [NE; NE]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	1,42 [0,62; 3,26]; 0,4089
Zellulitis	11/444 (2,5)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	1,05 [0,33; 3,33]; 0,9277
Konjunktivitis	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	1,37 [0,50; 3,75]; 0,5345
Zystitis	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	1,11 [0,41; 3,02]; 0,8411
Gastroenteritis	18/444 (4,1)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	2,29 [0,67; 7,81]; 0,1746
Gingivitis	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	1/222 (0,5)	NE [NE; NE]	4,61 [0,60; 35,59]; 0,1070
Herpes zoster	18/444 (4,1)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [NE; NE]	1,01 [0,39; 2,58]; 0,9867
Grippe	23/444 (5,2)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [NE; NE]	1,45 [0,59; 3,57]; 0,4195
Infektion der unteren Atemwege	15/444 (3,4)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	2,70 [0,61; 11,86]; 0,1723
Nasopharyngitis	95/444 (21,4)	NE [92,8; NE]	25/222 (11,3)	NE [NE; NE]	1,44 [0,92; 2,24]; 0,1055
Oraler Herpes	31/444 (7,0)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	4,56 [1,39; 14,94]; 0,0058
Pharyngitis	13/444 (2,9)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	2,59 [0,58; 11,50]; 0,1947

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Pneumonie	19/444 (4,3)	NE [NE; NE]	7/222 (3,2)	NE [78,9; NE]	0,98 [0,41; 2,35]; 0,9683
Atemwegsinfektion	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,23 [0,33; 4,49]; 0,7583
Virusinfektion der Atemwege	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034**
Rhinitis	23/444 (5,2)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 23,55 [1,44; 385,97]; 0,0268**
Sinusitis	30/444 (6,8)	NE [NE; NE]	9/222 (4,1)	NE [NE; NE]	1,27 [0,60; 2,69]; 0,5283
Hautinfektion	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,46 [0,41; 5,20]; 0,5582
Zahninfektion	13/444 (2,9)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	0,87 [0,31; 2,47]; 0,7938
Infektion der oberen Atemwege	75/444 (16,9)	NE [NE; NE]	26/222 (11,7)	NE [NE; NE]	1,15 [0,73; 1,80]; 0,5444
Harnwegsinfektion	72/444 (16,2)	NE [NE; NE]	20/222 (9,0)	NE [NE; NE]	1,45 [0,88; 2,38]; 0,1435
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamt	18/444 (4,1)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	1,15 [0,42; 3,15]; 0,7782
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamt	146/444 (32,9)	NE [77,2; NE]	72/222 (32,4)	45,6 [29,7; NE]	0,88 [0,66; 1,17]; 0,3706
Angst	45/444 (10,1)	NE [NE; NE]	27/222 (12,2)	NE [NE; NE]	0,69 [0,43; 1,12]; 0,1284
Depression	39/444 (8,8)	NE [NE; NE]	21/222 (9,5)	NE [NE; NE]	0,78 [0,46; 1,34]; 0,3699

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schlaflosigkeit	72/444 (16,2)	NE [NE; NE]	30/222 (13,5)	NE [NE; NE]	1,01 [0,65; 1,54]; 0,9811
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamt	305/444 (68,7)	6,4 [4,8; 8,0]	151/222 (68,0)	3,9 [3,0; 6,4]	0,83 [0,68; 1,01]; 0,0565
Arthralgie	183/444 (41,2)	33,2 [25,5; 80,7]	89/222 (40,1)	28,8 [18,4; 47,1]	0,85 [0,66; 1,09]; 0,1990
Rückenschmerzen	117/444 (26,4)	NE [65,5; NE]	52/222 (23,4)	82,0 [78,4; NE]	0,91 [0,66; 1,27]; 0,5918
Knochenschmerzen	45/444 (10,1)	NE [NE; NE]	24/222 (10,8)	NE [NE; NE]	0,76 [0,46; 1,26]; 0,2888
Gelenksteife	11/444 (2,5)	NE [NE; NE]	10/222 (4,5)	NE [NE; NE]	0,46 [0,20; 1,10]; 0,0729
Muskelspasmen	46/444 (10,4)	NE [NE; NE]	13/222 (5,9)	NE [NE; NE]	1,42 [0,77; 2,64]; 0,2624
Muskuläre Schwäche	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	9/222 (4,1)	NE [NE; NE]	0,60 [0,26; 1,40]; 0,2366
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	36/444 (8,1)	NE [NE; NE]	11/222 (5,0)	NE [NE; NE]	1,35 [0,69; 2,66]; 0,3840
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	15/444 (3,4)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	1,25 [0,45; 3,44]; 0,6714
Muskuloskelettale Steifigkeit	11/444 (2,5)	NE [NE; NE]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	0,57 [0,22; 1,47]; 0,2371
Myalgie	65/444 (14,6)	NE [NE; NE]	20/222 (9,0)	NE [NE; NE]	1,39 [0,84; 2,30]; 0,2002
Nackenschmerzen	27/444 (6,1)	NE [NE; NE]	12/222 (5,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,46; 1,82]; 0,8043
Osteoarthrose	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	1,17 [0,38; 3,61]; 0,7849

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schmerz in einer Extremität	97/444 (21,8)	NE [73,5; NE]	41/222 (18,5)	NE [NE; NE]	0,92 [0,64; 1,33]; 0,6575
Kieferschmerzen	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [NE; NE]	1,09 [0,43; 2,78]; 0,8609
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt	158/444 (35,6)	62,4 [46,8; 80,2]	61/222 (27,5)	62,4 [47,1; NE]	1,10 [0,82; 1,48]; 0,5377
Appetit vermindert	87/444 (19,6)	NE [NE; NE]	21/222 (9,5)	NE [NE; NE]	1,81 [1,12; 2,91]; 0,0142
Dehydratation	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	2,68 [0,61; 11,84]; 0,1764
Hyperglykämie	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	10/222 (4,5)	NE [85,6; NE]	0,33 [0,13; 0,80]; 0,0106
Hyperkaliämie	16/444 (3,6)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	1,79 [0,59; 5,36]; 0,2946
Hypokalzämie	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	0,88 [0,36; 2,15]; 0,7762
Hypokaliämie	28/444 (6,3)	NE [NE; NE]	8/222 (3,6)	NE [NE; NE]	1,38 [0,63; 3,05]; 0,4187
Hypomagnesiämie	19/444 (4,3)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	1,63 [0,60; 4,38]; 0,3307
Untersuchungen					
Gesamt	252/444 (56,8)	16,3 [11,1; 21,7]	65/222 (29,3)	56,4 [28,6; NE]	2,20 [1,68; 2,90]; < 0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	65/444 (14,6)	97,0 [97,0; NE]	13/222 (5,9)	NE [NE; NE]	2,01 [1,11; 3,66]; 0,0195
Aspartataminotransferase erhöht	64/444 (14,4)	97,0 [97,0; NE]	14/222 (6,3)	NE [NE; NE]	1,77 [0,99; 3,16]; 0,0523

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	10/222 (4,5)	NE [NE; NE]	0,63 [0,29; 1,39]; 0,2466
Kreatinin im Blut erhöht	33/444 (7,4)	NE [NE; NE]	8/222 (3,6)	NE [NE; NE]	1,63 [0,75; 3,55]; 0,2116
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	0,85 [0,26; 2,76]; 0,7894
Neutrophilenzahl erniedrigt	103/444 (23,2)	NE [NE; NE]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	7,26 [3,38; 15,63]; < 0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	38/444 (8,6)	NE [NE; NE]	1/222 (0,5)	NE [NE; NE]	16,34 [2,24; 119,17]; 0,0002
Gewicht erniedrigt	30/444 (6,8)	NE [NE; NE]	10/222 (4,5)	NE [NE; NE]	1,18 [0,57; 2,42]; 0,6551
Gewicht erhöht	22/444 (5,0)	NE [NE; NE]	8/222 (3,6)	NE [NE; NE]	1,14 [0,51; 2,56]; 0,7562
Leukozytenzahl erniedrigt	81/444 (18,2)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	10,15 [3,72; 27,70]; < 0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt	127/444 (28,6)	63,6 [50,1; NE]	51/222 (23,0)	46,8 [35,9; NE]	0,91 [0,66; 1,27]; 0,5877
Kontusion	22/444 (5,0)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [NE; NE]	1,48 [0,60; 3,65]; 0,3943
Sturz	58/444 (13,1)	NE [NE; NE]	18/222 (8,1)	NE [NE; NE]	1,15 [0,67; 1,96]; 0,6090

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Risk-Ratio; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis

Als häufige UE nach SOC und PT wurden UE, die bei mindestens 10 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, definiert. Bei Betrachtung der häufigen UE zeigen sich folgende statistisch signifikante Behandlungseffekte:

Für die SOC Gefäßerkrankungen ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Palbociclib + Letrozol (HR 95%-KI: 0,68 [0,52; 0,88]; p = 0,0033). Für den PT Hitzewallungen ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Palbociclib + Letrozol (HR 95%-KI: 0,63 [0,46; 0,86]; p = 0,0029).

Für den PT Hyperglykämie ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Palbociclib + Letrozol (HR 95%-KI: 0,33 [0,13; 0,80]; p = 0,0106).

Sowohl auf SOC-Ebene als auch auf PT-Ebene zeigen sich in den folgenden SOC statistisch signifikante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR 95%-KI 1,24 [1,01; 1,52]; p = 0,0348)
    - Ermüdung (HR 95%-KI: 1,36 [1,03; 1,81]; p = 0,0312)
    - Schleimhautentzündung (HR 95%-KI: 2,39 [1,17; 4,88]; p = 0,0133)
- Augenerkrankungen (HR 95%-KI: 1,47 [1,02; 2,12]; p = 0,0386)
    - Tränensekretion verstärkt (HR 95%-KI: 6,99 [1,68; 29,17]; p = 0,0019)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR 95%-KI: 1,43 [1,12; 1,81]; p = 0,0034)
    - Alopezie (HR 95%-KI: 2,00 [1,39; 2,88]; p = 0,0001)
    - Trockene Haut (HR 95%-KI: 1,76 [1,02; 3,05]; p = 0,0395)
    - Pruritus (HR 95%-KI: 1,93 [1,00; 3,71]; p = 0,0463)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR 95%-KI: 8,38 [5,89; 11,94]; p < 0,0001)
    - Anämie (HR 95%-KI: 2,36 [1,51; 3,69]; p = 0,0001)
    - Leukopenie (HR 95%-KI: 30,49 [7,54; 123,30]; p < 0,0001)
    - Neutropenie (HR 95%-KI: 30,58 [15,15; 61,73]; p < 0,0001)
    - Thrombozytopenie (HR 95%-KI: 6,76 [2,46; 18,58]; p < 0,0001)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR 95%-KI: 1,36 [1,11; 1,67]; p = 0,0026)
    - Stomatitis (HR 95%-KI: 2,39 [1,37; 4,16]; p = 0,0015)
    - Abdominalschmerz (HR 95%-KI: 1,81 [1,03; 3,18]; p = 0,0353)
    - Übelkeit (HR 95%-KI: 1,37 [1,02; 1,85]; p = 0,0348)

- Mundulzeration (RR 95%-KI: 22,55 [1,37; 370,03]; p = 0,0291)

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR 95%-KI: 1,46 [1,16; 1,83]; p = 0,0011)
  - Oraler Herpes (HR 95%-KI: 4,56 [1,39; 14,94]; p = 0,0058)
  - Rhinitis (RR 95%-KI: 23,55 [1,44; 385,97]; p = 0,0268)
- Untersuchungen (HR 95%-KI: 2,20 [1,68; 2,90]; p < 0,0001)
  - Alaninaminotransferase erhöht (HR 95%-KI: 2,01 [1,11; 3,66]; p = 0,0195)
  - Neutrophilenzahl erniedrigt (HR 95%-KI: 7,26 [3,38; 15,63]; p < 0,0001)
  - Thrombozytenzahl vermindert (HR 95%-KI: 16,34 [2,24; 119,17]; p = 0,0002)
  - Leukozytenzahl erniedrigt (HR 95%-KI: 10,15 [3,72; 27,70]; p < 0,0001)

PT mit signifikantem Unterschied (ohne signifikanten Unterschied in der jeweiligen SOC):

- Schmerzen im Oropharynx (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (HR 95%-KI: 2,34 [1,15; 4,77]; p = 0,0159)
- Hypoästhesie (SOC: Erkrankungen des Nervensystems) (HR 95%-KI: 3,20 [0,96; 10,70]; p = 0,0460)
- Dysgeusie (SOC: Erkrankungen des Nervensystems) (HR 95%-KI: 2,45 [1,09; 5,50]; p = 0,0251)
- Appetit vermindert (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörung) (HR 95%-KI: 1,81 [1,12; 2,91]; p = 0,0142)

Bei den weiteren häufigen UE bestehen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	73/168 (43,5)	50,9 [16,6; NE]	59/171 (34,5)	NE [23,3; NE]	1,23 [0,87; 1,73]; 0,2410

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Ermüdung	17/168 (10,1)	NE [NE; NE]	14/171 (8,2)	NE [NE; NE]	1,22 [0,60; 2,47]; 0,5883
Grippeähnliche Erkrankung	13/168 (7,7)	NE [NE; NE]	8/171 (4,7)	NE [NE; NE]	1,46 [0,60; 3,53]; 0,3972
Schmerz	10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	13/171 (7,6)	NE [NE; NE]	0,71 [0,31; 1,62]; 0,4109
Fieber	25/168 (14,9)	NE [NE; NE]	10/171 (5,8)	NE [NE; NE]	2,48 [1,19; 5,17]; 0,0123
Augenerkrankungen					
Gesamt	47/168 (28,0)	NE [44,5; NE]	39/171 (22,8)	NE [44,2; NE]	1,16 [0,76; 1,78]; 0,4891
Katarakt	12/168 (7,1)	NE [NE; NE]	10/171 (5,8)	NE [NE; NE]	1,08 [0,46; 2,50]; 0,8625
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	40/168 (23,8)	NE [NE; NE]	36/171 (21,1)	NE [NE; NE]	1,08 [0,69; 1,70]; 0,7242
Husten	27/168 (16,1)	NE [NE; NE]	22/171 (12,9)	NE [NE; NE]	1,18 [0,67; 2,08]; 0,5620
Schmerzen im Oropharynx	10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	2/171 (1,2)	NE [NE; NE]	4,90 [1,07; 22,41]; 0,0230
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamt	48/168 (28,6)	NE [NE; NE]	35/171 (20,5)	NE [NE; NE]	1,38 [0,89; 2,14]; 0,1422
Alopezie	20/168 (11,9)	NE [NE; NE]	11/171 (6,4)	NE [NE; NE]	1,84 [0,88; 3,85]; 0,0984
Ausschlag	11/168 (6,5)	NE [NE; NE]	9/171 (5,3)	NE [NE; NE]	1,16 [0,48; 2,81]; 0,7372

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt	9/168 (5,4)	NE [NE; NE]	10/171 (5,8)	NE [NE; NE]	0,84 [0,34; 2,06]; 0,6994
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	116/168 (69,0)	1,7 [0,7; 6,5]	28/171 (16,4)	NE [NE; NE]	6,48 [4,28; 9,81]; < 0,0001
Anämie	65/168 (38,7)	38,4 [22,2; NE]	13/171 (7,6)	NE [NE; NE]	5,65 [3,11; 10,26]; < 0,0001
Leukopenie	48/168 (28,6)	NE [NE; NE]	8/171 (4,7)	NE [NE; NE]	7,00 [3,31; 14,81]; < 0,0001
Neutropenie	74/168 (44,0)	41,6 [13,9; NE]	12/171 (7,0)	NE [NE; NE]	7,79 [4,23; 14,35]; < 0,0001
Thrombozytopenie	23/168 (13,7)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 47,83 [2,93; 781,20]; 0,0066**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt	68/168 (40,5)	NE [24,6; NE]	50/171 (29,2)	42,3 [31,4; NE]	1,38 [0,96; 1,99]; 0,0835
Obstipation	6/168 (3,6)	NE [NE; NE]	10/171 (5,8)	NE [NE; NE]	0,59 [0,22; 1,64]; 0,3087
Diarrhö	18/168 (10,7)	NE [NE; NE]	14/171 (8,2)	NE [NE; NE]	1,21 [0,60; 2,43]; 0,5961
Mundulzeration	13/168 (7,7)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 27,48 [1,65; 458,57]; 0,0210**
Übelkeit	16/168 (9,5)	NE [NE; NE]	15/171 (8,8)	NE [NE; NE]	0,98 [0,48; 1,99]; 0,9533
Zahnschmerzen	10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	3/171 (1,8)	NE [NE; NE]	3,21 [0,88; 11,72]; 0,0616

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	37/168 (22,0)	NE [NE; NE]	25/171 (14,6)	NE [NE; NE]	1,46 [0,88; 2,42]; 0,1452
Schwindelgefühl	17/168 (10,1)	NE [NE; NE]	11/171 (6,4)	NE [NE; NE]	1,44 [0,67; 3,08]; 0,3484
Kopfschmerzen	13/168 (7,7)	NE [NE; NE]	7/171 (4,1)	NE [NE; NE]	1,81 [0,72; 4,54]; 0,1990
Gefäßerkrankungen					
Gesamt	11/168 (6,5)	NE [NE; NE]	14/171 (8,2)	NE [55,1; NE]	0,69 [0,31; 1,53]; 0,3587
Herzerkrankungen					
Gesamt	26/168 (15,5)	NE [NE; NE]	28/171 (16,4)	NE [NE; NE]	0,81 [0,47; 1,39]; 0,4481
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	52/168 (31,0)	NE [34,0; NE]	53/171 (31,0)	28,5 [21,9; NE]	0,92 [0,63; 1,36]; 0,6856
Nasopharyngitis	13/168 (7,7)	NE [NE; NE]	10/171 (5,8)	NE [NE; NE]	1,20 [0,52; 2,73]; 0,6721
Infektion der oberen Atemwege	19/168 (11,3)	NE [NE; NE]	21/171 (12,3)	NE [NE; NE]	0,77 [0,41; 1,43]; 0,4024
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamt	12/168 (7,1)	NE [NE; NE]	16/171 (9,4)	NE [NE; NE]	0,63 [0,29; 1,33]; 0,2218
Schlaflosigkeit	10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	13/171 (7,6)	NE [NE; NE]	0,61 [0,27; 1,41]; 0,2436
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamt	60/168 (35,7)	38,4 [27,9; NE]	62/171 (36,3)	NE [18,6; NE]	0,80 [0,56; 1,14]; 0,2185
Rückenschmerzen	16/168 (9,5)	NE [NE; NE]	12/171 (7,0)	NE [NE; NE]	1,22 [0,58; 2,58]; 0,6049

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Knochenschmerzen	7/168 (4,2)	NE [NE; NE]	10/171 (5,8)	NE [NE; NE]	0,66 [0,25; 1,74]; 0,3988
Myalgie	15/168 (8,9)	NE [NE; NE]	8/171 (4,7)	NE [NE; NE]	1,51 [0,64; 3,57]; 0,3476
Schmerz in einer Extremität	14/168 (8,3)	NE [NE; NE]	12/171 (7,0)	NE [NE; NE]	1,05 [0,49; 2,28]; 0,8930
Arthralgie	19/168 (11,3)	NE [NE; NE]	26/171 (15,2)	NE [NE; NE]	0,62 [0,34; 1,13]; 0,1142
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt	48/168 (28,6)	47,1 [35,6; NE]	50/171 (29,2)	NE [36,3; NE]	0,88 [0,59; 1,31]; 0,5459
Hyperglykämie	16/168 (9,5)	NE [NE; NE]	10/171 (5,8)	NE [NE; NE]	1,32 [0,60; 2,92]; 0,4895
Hypokalzämie	12/168 (7,1)	NE [NE; NE]	10/171 (5,8)	NE [NE; NE]	1,07 [0,46; 2,49]; 0,8702
Hypokaliämie	18/168 (10,7)	NE [NE; NE]	11/171 (6,4)	NE [NE; NE]	1,34 [0,63; 2,84]; 0,4488
Untersuchungen					
Gesamt	146/168 (86,9)	0,5 [0,5; 0,5]	112/171 (65,5)	5,8 [3,7; 9,2]	2,52 [1,96; 3,24]; < 0,0001
Alaninamino-transferase erhöht	56/168 (33,3)	37,7 [27,4; NE]	56/171 (32,7)	40,9 [28,0; NE]	0,88 [0,61; 1,28]; 0,5038
Aspartatamino-transferase erhöht	58/168 (34,5)	37,7 [27,4; NE]	48/171 (28,1)	40,9 [30,9; NE]	1,10 [0,75; 1,62]; 0,6081
Bilirubin konjugiert erhöht	11/168 (6,5)	NE [NE; NE]	7/171 (4,1)	NE [NE; NE]	1,62 [0,63; 4,17]; 0,3162
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9/168 (5,4)	NE [NE; NE]	14/171 (8,2)	NE [NE; NE]	0,56 [0,24; 1,29]; 0,1678

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Bilirubin im Blut erhöht	11/168 (6,5)	NE [NE; NE]	13/171 (7,6)	NE [NE; NE]	0,72 [0,32; 1,61]; 0,4190
Kreatinin im Blut erhöht	10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	2/171 (1,2)	NE [NE; NE]	4,15 [0,91; 19,03]; 0,0468
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	11/168 (6,5)	NE [NE; NE]	8/171 (4,7)	NE [NE; NE]	1,28 [0,51; 3,19]; 0,5953
Elektrokardiogramm QT verlängert	25/168 (14,9)	NE [NE; NE]	14/171 (8,2)	NE [NE; NE]	1,74 [0,90; 3,36]; 0,0945
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	17/168 (10,1)	NE [57,6; NE]	12/171 (7,0)	NE [NE; NE]	1,35 [0,64; 2,83]; 0,4309
Hämoglobin erniedrigt	19/168 (11,3)	NE [NE; NE]	3/171 (1,8)	NE [NE; NE]	5,75 [1,70; 19,46]; 0,0015
Neutrophilenzahl erniedrigt	110/168 (65,5)	0,5 [0,5; 0,7]	19/171 (11,1)	NE [NE; NE]	9,60 [5,88; 15,66]; < 0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	70/168 (41,7)	46,2 [25,1; NE]	7/171 (4,1)	NE [NE; NE]	12,59 [5,79; 27,41]; < 0,0001
Erythrozytenzahl erniedrigt	10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	2/171 (1,2)	NE [NE; NE]	4,65 [1,02; 21,27]; 0,0291
Gewicht erhöht	18/168 (10,7)	NE [NE; NE]	12/171 (7,0)	NE [NE; NE]	1,46 [0,70; 3,03]; 0,3109
Leukozytenzahl erniedrigt	106/168 (63,1)	0,6 [0,5; 1,7]	15/171 (8,8)	NE [NE; NE]	11,41 [6,63; 19,64]; < 0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt	18/168 (10,7)	NE [NE; NE]	14/171 (8,2)	NE [NE; NE]	1,14 [0,56; 2,30]; 0,7169

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)
a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Risk-Ratio; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; Unerwünschtes Ereignis

Bei Betrachtung der häufigen UE (Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind) zeigen sich folgende statistisch signifikante Behandlungseffekte:

Sowohl auf SOC-Ebene als auch auf PT-Ebene zeigen sich in den folgenden SOC statistisch signifikante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR 95%-KI: 6,48 [4,28; 9,81]; p < 0,0001)
    - Anämie (HR 95%-KI: 5,65 [3,11; 10,26]; p < 0,0001)
    - Leukopenie (HR 95%-KI: 7,00 [3,31; 14,81]; p < 0,0001)
    - Neutropenie (HR 95%-KI: 7,79 [4,23; 14,35]; p < 0,0001)
    - Thrombozytopenie (RR 95%-KI: 47,83 [2,93; 781,20]; p < 0,0066)
- Untersuchungen (HR 95%-KI: 2,52 [1,96; 3,24]; p < 0,0001)
    - Kreatinin im Blut erhöht (HR 95%-KI: 4,15 [0,91; 19,03]; p = 0,0468)
    - Hämoglobin erniedrigt (HR 95%-KI: 5,75 [1,70; 19,46]; p = 0,0015)
    - Neutrophilenzahl erniedrigt (HR 95%-KI: 9,60 [5,88; 15,66]; p < 0,0001)
    - Thrombozytenzahl vermindert (HR 95%-KI: 12,59 [5,79; 27,41]; p < 0,0001)
    - Erythrozytenzahl erniedrigt (HR 95%-KI: 4,65 [1,02; 21,27]; p = 0,0291)
    - Leukozytenzahl erniedrigt (HR 95%-KI: 11,41 [6,63; 19,64]; p < 0,0001)

PT mit signifikantem Unterschied (ohne signifikanten Unterschied in der jeweiligen SOC):

- Fieber (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) (HR 95%-KI: 2,48 [1,19; 5,17]; p = 0,0123)
- Schmerzen im Oropharynx (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (HR 95%-KI: 4,90 [1,07; 22,41]; p = 0,0230)
- Mundulzeration (RR 95%-KI: 27,48 [1,65; 458,57]; p = 0,0210)

Bei den weiteren häufigen UE bestehen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	20/444 (4,5)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	2,49 [0,74; 8,45]; 0,1293
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	13/444 (2,9)	NE [NE; NE]	8/222 (3,6)	NE [NE; NE]	0,65 [0,27; 1,59]; 0,3460
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 14,53 [0,87; 242,50]; 0,0624**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	2,17 [0,63; 7,43]; 0,2062
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	13/444 (2,9)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [NE; NE]	0,75 [0,28; 1,98]; 0,5541
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	0,76 [0,26; 2,25]; 0,6231
Herzerkrankungen					
Gesamt	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [80,2; NE]	2,92 [0,67; 12,73]; 0,1343
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	32/444 (7,2)	NE [NE; NE]	12/222 (5,4)	NE [78,9; NE]	0,91 [0,46; 1,78]; 0,7735
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt	15/444 (3,4)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	1,29 [0,42; 3,91]; 0,6573

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108) a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Risk-Ratio; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Für häufige SUE zeigt sich kein signifikanter Behandlungseffekt.

Für die Studie PALOMA-4 liegen keine häufigen SUE vor.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	50/444 (11,3)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [NE; NE]	3,30 [1,41; 7,71]; 0,0035
Asthenie	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 12,53 [0,75; 210,63]; 0,0791**
Ermüdung	13/444 (2,9)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,55 [0,44; 5,49]; 0,4901
Augenerkrankungen					
Gesamt	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	1/222 (0,5)	NE [NE; NE]	3,07 [0,38; 24,55]; 0,2657
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	20/444 (4,5)	NE [NE; NE]	9/222 (4,1)	NE [NE; NE]	0,93 [0,42; 2,05]; 0,8626

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	1/222 (0,5)	NE [NE; NE]	5,24 [0,69; 40,04]; 0,0747
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	280/444 (63,1)	6,4 [2,8; 10,2]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	28,49 [13,46; 60,34]; < 0,0001
Anämie	31/444 (7,0)	NE [NE; NE]	4/222 (1,8)	NE [NE; NE]	3,08 [1,08; 8,76]; 0,0261
Febrile Neutropenie	10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034**
Leukopenie	75/444 (16,9)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 75,67 [4,71; 1215,24]; 0,0023**
Neutropenie	261/444 (58,8)	9,2 [4,6; 14,3]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	90,24 [22,46; 362,59]; < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt	36/444 (8,1)	NE [NE; NE]	13/222 (5,9)	NE [NE; NE]	1,08 [0,57; 2,05]; 0,8059
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	12/222 (5,4)	NE [NE; NE]	0,52 [0,24; 1,09]; 0,0790
Gefäßerkrankungen					
Gesamt	27/444 (6,1)	NE [NE; NE]	14/222 (6,3)	NE [NE; NE]	0,73 [0,38; 1,41]; 0,3479
Hypertonie	23/444 (5,2)	NE [NE; NE]	14/222 (6,3)	NE [NE; NE]	0,64 [0,33; 1,26]; 0,1934
Herzerkrankungen					
Gesamt	17/444 (3,8)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	3,10 [0,71; 13,51]; 0,1119

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	42/444 (9,5)	NE [NE; NE]	11/222 (5,0)	NE [85,6; NE]	1,45 [0,75; 2,83]; 0,2699
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamt	24/444 (5,4)	NE [NE; NE]	8/222 (3,6)	NE [NE; NE]	1,04 [0,47; 2,35]; 0,9150
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt	23/444 (5,2)	NE [NE; NE]	8/222 (3,6)	NE [85,6; NE]	1,08 [0,48; 2,43]; 0,8530
Untersuchungen					
Gesamt	129/444 (29,1)	NE [88,2; NE]	7/222 (3,2)	NE [NE; NE]	9,33 [4,36; 19,97]; < 0,0001
Alaninaminotrans-ferase erhöht	14/444 (3,2)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 14,53 [0,87; 242,50]; 0,0624**
Aspartataminotrans-ferase erhöht	13/444 (2,9)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	2,69 [0,61; 11,97]; 0,1757
Neutrophilenzahl erniedrigt	79/444 (17,8)	NE [NE; NE]	1/222 (0,5)	NE [NE; NE]	38,47 [5,35; 276,58]; < 0,0001
Leukozytenzahl erniedrigt	49/444 (11,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 49,61 [3,07; 800,59]; 0,0059**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt	12/444 (2,7)	NE [NE; NE]	3/222 (1,4)	NE [NE; NE]	1,52 [0,43; 5,41]; 0,5171

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Risk-Ratio; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei Betrachtung der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigen sich, sowohl auf SOC-Ebene als auch auf PT-Ebene, statistisch signifikante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR 95%-KI: 3,30 [1,41; 7,71]; p = 0,0035)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR 95%-KI: 28,49 [13,46; 60,34]; p < 0,0001
    - Anämie (HR 95%-KI: 3,08 [1,08; 8,76]; p = 0,0261)
    - Leukopenie (RR 95%-KI: 75,67 [4,71; 1215,24]; p = 0,0023)
    - Neutropenie (HR 95%-KI: 90,24 [22,46; 362,59]; p < 0,0001)
- Untersuchungen (HR 95%-KI: 9,33 [4,36; 19,97]; p < 0,0001)
    - Neutrophilenzahl erniedrigt (HR 95%-KI: 38,47 [5,35; 276,58]; p < 0,0001)
    - Leukozytenzahl erniedrigt (RR 95%-KI: 49,61 [3,07; 800,59]; p < 0,0059)

Für alle weiteren Endpunkte für UE von CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich kein signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	9/168 (5,4)	NE [NE; NE]	2/171 (1,2)	NE [NE; NE]	4,45 [0,96; 20,59]; 0,0367
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	71/168 (42,3)	41,6 [23,3; NE]	3/171 (1,8)	NE [NE; NE]	29,43 [9,27; 93,47]; < 0,0001
Leukopenie	18/168 (10,7)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 37,66 [2,29; 619,86]; 0,0111**
Neutropenie	63/168 (37,5)	NE [30,8; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 129,25 [8,06; 2072,21]; 0,0006**

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Untersuchungen					
Gesamt	108/168 (64,3)	1,0 [0,7; 17,0]	13/171 (7,6)	NE [NE; NE]	12,77 [7,17; 22,75]; < 0,0001
Neutrophilenzahl erniedrigt	89/168 (53,0)	16,9 [0,8; NE]	2/171 (1,2)	NE [NE; NE]	61,55 [15,15; 249,98]; < 0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	9/168 (5,4)	NE [NE; NE]	1/171 (0,6)	NE [NE; NE]	8,03 [1,01; 63,61]; 0,0192
Leukozytenzahl erniedrigt	44/168 (26,2)	NE [50,0; NE]	1/171 (0,6)	NE [NE; NE]	46,94 [6,47; 340,56]; < 0,0001

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)
a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Risk-Ratio; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei Betrachtung der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigen sich, sowohl auf SOC-Ebene als auch auf PT-Ebene, statistisch signifikante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR 95%-KI: 4,45 [0,96; 20,59]; p = 0,0367)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR 95%-KI: 29,43 [9,27; 93,47]; p < 0,0001)
    - Leukopenie (RR 95%-KI: 37,66 [2,29; 619,86]; p = 0,0111)
    - Neutropenie (RR 95%-KI: 129,25 [8,06; 2.072,21]; p = 0,0006)
- Untersuchungen (HR 95%-KI: 12,77 [7,17; 22,75]; p < 0,0001)
    - Neutrophilenzahl erniedrigt (HR 95%-KI: 61,55 [15,15; 249,98]; p < 0,0001)
    - Thrombozytenzahl vermindert (HR 95%-KI: 8,03 [1,01; 63,61]; p = 0,0192)
    - Leukozytenzahl erniedrigt (HR 95%-KI: 46,94 [6,47; 340,56]; p < 0,0001)

Tabelle 4-73: UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (Safety-Population, PALOMA-2)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
UE, die zum Therapieabbruch führen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	6/444 (1,4)	1/222 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Plötzlicher Tod	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Tod	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Progression einer Erkrankung	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Ermüdung	2/444 (0,5)	1/222 (0,5)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamt	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Hyperkalzämie bei Malignität	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt	5/444 (1,1)	1/222 (0,5)
Dysphonie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Pneumonitis	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Lungenembolie	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Lungenfibrose	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Ausschlag	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt	4/444 (0,9)	0/222 (0,0)
Anämie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Neutropenie	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Diarrhö	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Hirnblutung	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Gefäßerkrankungen		
Gesamt	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Riesenzellen-Arteriitis	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Hypertonie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt	4/444 (0,9)	4/222 (1,8)
Akute Leukämie	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Blasenkrebs	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Zervixkarzinom	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Magenkarzinom	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Bösartiges Melanom	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Herzerkrankungen		
Gesamt	5/444 (1,1)	1/222 (0,5)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Myokardinfarkt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Herzstillstand	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Kardiogener Schock	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Perikarderguss	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	2/444 (0,5)	3/222 (1,4)
Aspergillusinfektion	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
COVID-19	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Infektion der unteren Atemwege	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Spontaneous bacterial peritonitis	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Depression	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Arthralgie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Untersuchungen		
Gesamt	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Fraktur eines Lendenwirbels	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Wirbelfraktur	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
UE, die zum Therapieabbruch mit Letrozol führen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	6/444 (1,4)	1/222 (0,5)
Tod	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Progression einer Erkrankung	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Ermüdung	2/444 (0,5)	1/222 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Plötzlicher Tod	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamt	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Hyperkalzämie bei Malignität	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt	5/444 (1,1)	1/222 (0,5)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Dysphonie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Pneumonitis	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Lungenembolie	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Lungenfibrose	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Ausschlag	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt	4/444 (0,9)	0/222 (0,0)
Neutropenie	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
Anämie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Diarrhö	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Hirnblutung	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Apoplektischer Insult	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Gefäßerkrankungen		
Gesamt	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Riesenzellen-Arteriitis	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Hypertonie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt	4/444 (0,9)	4/222 (1,8)
Akute Leukämie	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Blasenkrebs	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Zervixkarzinom	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Magenkarzinom	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Bösartiges Melanom	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Herzerkrankungen		
Gesamt	5/444 (1,1)	1/222 (0,5)
Akuter Myokardinfarkt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Herzstillstand	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Kardiogener Schock	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Myokardinfarkt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Perikarderguss	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	2/444 (0,5)	3/222 (1,4)
Aspergillusinfektion	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
COVID-19	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Infektion der unteren Atemwege	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Spontaneous bacterial peritonitis	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Depression	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Arthralgie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Untersuchungen		
Gesamt	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Fraktur eines Lendenwirbels	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Wirbelfraktur	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
UE, die zum Therapieabbruch mit Palbociclib/Placebo führen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	7/444 (1,6)	1/222 (0,5)
Tod	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Progression einer Erkrankung	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Ermüdung	3/444 (0,7)	1/222 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Plötzlicher Tod	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Blindheit	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamt	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Hyperkalzämie bei Malignität	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt	5/444 (1,1)	2/222 (0,9)
Lungenfibrose	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Tracheomalazie	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Dysphonie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Pneumonitis	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Lungenembolie	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt	4/444 (0,9)	0/222 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Dermatitis	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Ausschlag	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
Akute Nierenschädigung	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt	11/444 (2,5)	0/222 (0,0)
Anämie	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Neutropenie	9/444 (2,0)	0/222 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt	4/444 (0,9)	0/222 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Diarrhö	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Hirnblutung	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Gefäßerkrankungen		
Gesamt	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Riesenzellen-Arteriitis	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Hypertonie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt	4/444 (0,9)	4/222 (1,8)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Magenkarzinom	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Akute Leukämie	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Blasenkrebs	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Zervixkarzinom	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Bösartiges Melanom	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamt	5/444 (1,1)	1/222 (0,5)
Akuter Myokardinfarkt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Herzstillstand	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Kardiogener Schock	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Myokardinfarkt	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Perikarderguss	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	3/444 (0,7)	3/222 (1,4)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Aspergillusinfektion	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Bronchiolitis	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
COVID-19	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Infektion der unteren Atemwege	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Spontaneous bacterial peritonitis	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Depression	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Arthralgie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Myalgie	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Untersuchungen		
Gesamt	9/444 (2,0)	0/222 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	3/444 (0,7)	0/222 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2/444 (0,5)	0/222 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt	1/444 (0,2)	1/222 (0,5)
Fraktur eines Lendenwirbels	1/444 (0,2)	0/222 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Wirbelfraktur	0/444 (0,0)	1/222 (0,5)

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Raten der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten, sind durchgehend niedrig. Sowohl auf SOC Ebene als auch bei einzelner Betrachtung der PT liegt die Inzidenz maximal bei 2,5 % pro Behandlungsarm.

Tabelle 4-74: UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (Safety-Population, PALOMA-4)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
UE, die zum Therapieabbruch führen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Progression einer Erkrankung	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt	4/168 (2,4)	0/171 (0,0)
Dyspnoe	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Pleuraerguss	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Lungenembolie	2/168 (1,2)	0/171 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Periphere Neuropathie	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt	3/168 (1,8)	0/171 (0,0)
Akute myeloische Leukämie	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Eierstockkrebs Stadium II	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Endokarditis	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Untersuchungen		
Gesamt	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Thrombozytenzahl vermindert	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Leberfunktion anomal	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
UE, die zum Therapieabbruch mit Letrozol führen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Progression einer Erkrankung	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt	4/168 (2,4)	0/171 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Dyspnoe	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Pleuraerguss	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Lungenembolie	2/168 (1,2)	0/171 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Periphere Neuropathie	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt	3/168 (1,8)	0/171 (0,0)
Akute myeloische Leukämie	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Eierstockkrebs Stadium II	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Endokarditis	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Untersuchungen		
Gesamt	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Thrombozytenzahl vermindert	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Leberfunktion anomal	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
UE, die zum Therapieabbruch mit Palbociclib/Placebo führen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Progression einer Erkrankung	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt	4/168 (2,4)	0/171 (0,0)
Dyspnoe	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Pleuraerguss	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Lungenembolie	2/168 (1,2)	0/171 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Anämie	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Periphere Neuropathie	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt	3/168 (1,8)	0/171 (0,0)
Akute myeloische Leukämie	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Eierstockkrebs Stadium II	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1/168 (0,6)	0/171 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	0/168 (0,0)	2/171 (1,2)
Endokarditis	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Pneumonie	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Untersuchungen		
Gesamt	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Thrombozytenzahl vermindert	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)
Leberfunktion anomal	0/168 (0,0)	1/171 (0,6)

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Raten der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten, sind durchgehend niedrig. Sowohl auf SOC Ebene als auch bei einzelner Betrachtung der PT liegt die Inzidenz maximal bei 2,4 % pro Behandlungsarm.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2)

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Maßgebliche Analyse				
AESI: Febrile Neutropenie				
10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034**

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schwerwiegende AESI: Febrile Neutropenie				
8/444 (1,8)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 8,52 [0,49; 146,93]; 0,1403**
Nichtschwere AESI: Febrile Neutropenie				
0/444 (0,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Schwere AESI: Febrile Neutropenie				
10/444 (2,3)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034**
AESI: Neutropenische Sepsis				
0/444 (0,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Schwerwiegende AESI: Neutropenische Sepsis				
0/444 (0,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Nichtschwere AESI: Neutropenische Sepsis				
0/444 (0,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Schwere AESI: Neutropenische Sepsis				
0/444 (0,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
AESI: Neutropenische Infektion				
0/444 (0,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Schwerwiegende AESI: Neutropenische Infektion				
0/444 (0,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Nichtschwere AESI: Neutropenische Infektion				
0/444 (0,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schwere AESI: Neutropenische Infektion				
0/444 (0,0)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
AESI: Erkrankung der Linse				
59/444 (13,3)	NE [92,9; NE]	15/222 (6,8)	NE [90,5; NE]	1,53 [0,86; 2,71]; 0,1405
Schwerwiegende AESI: Erkrankung der Linse				
3/444 (0,7)	NE [NE; NE]	1/222 (0,5)	NE [77,9; NE]	0,69 [0,07; 6,96]; 0,7547
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse				
57/444 (12,8)	NE [NE; NE]	14/222 (6,3)	NE [90,5; NE]	1,58 [0,88; 2,85]; 0,1238
Schwere AESI: Erkrankung der Linse				
7/444 (1,6)	NE [NE; NE]	1/222 (0,5)	NE [NE; NE]	2,10 [0,25; 17,74]; 0,4860
AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
9/444 (2,0)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	1,59 [0,34; 7,47]; 0,5506
Schwerwiegende AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
3/444 (0,7)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 3,51 [0,18; 67,61]; 0,4058**
Nichtschwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
8/444 (1,8)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [NE; NE]	1,36 [0,28; 6,49]; 0,6991
Schwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
1/444 (0,2)	NE [NE; NE]	0/222 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 1,50 [0,06; 36,76]; 0,8026**
AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
25/444 (5,6)	NE [NE; NE]	10/222 (4,5)	NE [NE; NE]	1,02 [0,49; 2,15]; 0,9500

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schwerwiegende AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
5/444 (1,1)	NE [NE; NE]	2/222 (0,9)	NE [80,2; NE]	0,66 [0,12; 3,61]; 0,6292
Nichtschwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
18/444 (4,1)	NE [NE; NE]	6/222 (2,7)	NE [NE; NE]	1,30 [0,51; 3,28]; 0,5832
Schwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
9/444 (2,0)	NE [NE; NE]	5/222 (2,3)	NE [NE; NE]	0,66 [0,22; 2,00]; 0,4588

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Risk-Ratio

Bei 10 Patientinnen (2,3 %) traten unter Palbociclib + Letrozol febrile Neutropenien auf, neutropenische Sepsis oder Infektionen traten in keinem der Behandlungsarme auf. Signifikante Behandlungsunterschiede liegen für keines dieser AESI vor.

Bei den AESI Erkrankung der Linse, Interstitielle Lungenkrankheit und Torsade de pointes/ QT-Verlängerung liegen ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Maßgebliche Analyse				
AESI: Febrile Neutropenie				
4/168 (2,4)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 9,16 [0,50; 168,82]; 0,1363**

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schwerwiegende AESI: Febrile Neutropenie				
1/168 (0,6)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 3,05 [0,13; 74,42]; 0,4933**
Nichtschwere AESI: Febrile Neutropenie				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Schwere AESI: Febrile Neutropenie				
4/168 (2,4)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 9,16 [0,50; 168,82]; 0,1363**
AESI: Neutropenische Sepsis				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Schwerwiegende AESI: Neutropenische Sepsis				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Nichtschwere AESI: Neutropenische Sepsis				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Schwere AESI: Neutropenische Sepsis				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
AESI: Neutropenische Infektion				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Schwerwiegende AESI: Neutropenische Infektion				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Nichtschwere AESI: Neutropenische Infektion				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schwere AESI: Neutropenische Infektion				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
AESI: Erkrankung der Linse				
18/168 (10,7)	NE [NE; NE]	15/171 (8,8)	NE [NE; NE]	1,09 [0,55; 2,17]; 0,7953
Schwerwiegende AESI: Erkrankung der Linse				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse				
18/168 (10,7)	NE [NE; NE]	15/171 (8,8)	NE [NE; NE]	1,09 [0,55; 2,17]; 0,7953
Schwere AESI: Erkrankung der Linse				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	1/171 (0,6)	NE [NE; NE]	**RR: 0,34 [0,01; 8,27]; 0,5070**
Schwerwiegende AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Nichtschwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	1/171 (0,6)	NE [NE; NE]	**RR: 0,34 [0,01; 8,27]; 0,5070**
Schwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
26/168 (15,5)	NE [NE; NE]	15/171 (8,8)	NE [NE; NE]	1,67 [0,88; 3,16]; 0,1126

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schwerwiegende AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	0/171 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Nichtschwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
25/168 (14,9)	NE [NE; NE]	14/171 (8,2)	NE [NE; NE]	1,70 [0,88; 3,29]; 0,1087
Schwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
4/168 (2,4)	NE [NE; NE]	2/171 (1,2)	NE [NE; NE]	1,90 [0,35; 10,43]; 0,4505

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)
a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Risk-Ratio

Bei 4 Patientinnen traten im Palbociclib + Letrozol-Arm febrile Neutropenien auf, neutropenische Sepsis, Infektionen oder Interstitielle Lungenkrankheit traten in keinem der Behandlungsarme auf. Signifikante Behandlungsunterschiede liegen für keines dieser AESI vor.

Bei den AESI Erkrankung der Linse, und Torsade de pointes/ QT-Verlängerung liegen ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.

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.

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse sind in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 in allen

wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Maßgebliche Analyse				
UE aller Grade				
608/612 (99,3)	0,5 [0,4; 0,5]	369/393 (93,9)	0,5 [0,5; 0,7]	1,99 [1,72; 2,31]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,0002
Schwerwiegende UE (SUE)				
148/612 (24,2)	NE [80,0; NE]	54/393 (13,7)	85,7 [72,7; NE]	1,35 [0,98; 1,86]; 0,0611 Interaktionstest: 0,7642
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)				
604/612 (98,7)	0,5 [NE; NE]	368/393 (93,6)	0,5 [0,5; 0,8]	1,73 [1,50; 1,99]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,0005
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				
522/612 (85,3)	1,0 [0,9; 1,0]	107/393 (27,2)	67,4 [41,5; NE]	6,50 [5,22; 8,09]; < 0,0001 Interaktionstest: < 0,0001
UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten				
49/612 (8,0)	NE [NE; NE]	15/393 (3,8)	NE [85,7; NE]	1,45 [0,81; 2,62]; 0,2111 Interaktionstest: 0,2308
UE, die zum Abbruch von Letrozol führten				
50/612 (8,2)	NE [NE; NE]	15/393 (3,8)	NE [85,7; NE]	1,48 [0,82; 2,67]; 0,1871 Interaktionstest: 0,2451
UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten				
74/612 (12,1)	NE [NE; NE]	17/393 (4,3)	NE [85,7; NE]	1,89 [1,11; 3,23]; 0,0177 Interaktionstest: 0,6749

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
UE, die zum Tod führten				
20/612 (3,3)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [85,7; NE]	1,31 [0,54; 3,18]; 0,5525 Interaktionstest: 0,6916
Sensitivitätsanalyse				
UE aller Grade ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
608/612 (99,3)	0,5 [0,4; 0,5]	368/393 (93,6)	0,5 [0,5; 0,7]	2,00 [1,72; 2,32]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,0003
Schwerwiegende UE (SUE) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
147/612 (24,0)	NE [80,0; NE]	54/393 (13,7)	85,7 [72,7; NE]	1,35 [0,98; 1,85]; 0,0660 Interaktionstest: 0,7467
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch der Kombitherapie führten				
49/612 (8,0)	NE [NE; NE]	15/393 (3,8)	NE [85,7; NE]	1,45 [0,81; 2,62]; 0,2111 Interaktionstest: 0,2308
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
522/612 (85,3)	1,0 [0,9; 1,0]	107/393 (27,2)	67,4 [41,5; NE]	6,50 [5,22; 8,09]; < 0,0001 Interaktionstest: < 0,0001
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
604/612 (98,7)	0,5 [NE; NE]	367/393 (93,4)	0,5 [0,5; 0,8]	1,73 [1,50; 1,99]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,0006
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch von Letrozol führten				
50/612 (8,2)	NE [NE; NE]	15/393 (3,8)	NE [85,7; NE]	1,48 [0,82; 2,67]; 0,1871 Interaktionstest: 0,2451
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten				
74/612 (12,1)	NE [NE; NE]	17/393 (4,3)	NE [85,7; NE]	1,89 [1,11; 3,23]; 0,0177 Interaktionstest: 0,6749

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Tod führten				
18/612 (2,9)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [85,7; NE]	1,20 [0,49; 2,97]; 0,6883 Interaktionstest: 0,5934

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)
a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Maßgebliche Analyse

Das Risiko für Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) ist unter Palbociclib + Letrozol höher als unter Placebo + Letrozol. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR 95%-KI: 1,99 [1,72; 2,31]; $p < 0,0001$) zuungunsten von Palbociclib + Letrozol. Der p-Wert des Interaktionstest ($p = 0,0002$) zeigt, dass eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

Im Palbociclib + Letrozol Behandlungsarm treten unter der Therapie statistisch signifikant häufiger nichtschwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) und häufiger schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) auf (HR 95%-KI: 1,73 [1,50; 1,99], $p < 0,0001$) bzw. (HR 95%-KI: 6,50 [5,22; 8,09], $p < 0,0001$). Die p-Werte der Interaktionstests zeigten sowohl für häufige nichtschwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3; $p < 0,0005$), als auch für häufige schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3; $p < 0,0001$), dass eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

Für UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR 95%-KI: 1,89 [1,11; 3,23], $p = 0,0177$) zuungunsten von Palbociclib + Letrozol. Der p-Wert des Interaktionstest ($p = 0,6749$) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden UE, die der Krankheitsprogression zugeordnet werden konnten, ausgeschlossen.

Das Risiko für Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) ist unter Palbociclib + Letrozol höher als unter Placebo + Letrozol. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR 95%-KI: 2,00 [1,72; 2,32]; p < 0,0001) zuungunsten von Palbociclib + Letrozol. Der p-Wert des Interaktionstest (p = 0,0003) zeigt, dass eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

Im Palbociclib + Letrozol Behandlungsarm traten unter der Therapie statistisch signifikant häufiger nichtschwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) und häufiger schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) auf (HR 95%-KI: 1,73 [1,50; 1,99], p < 0,0001) bzw. (HR 95%-KI: 6,50 [5,22; 8,09], p < 0,0001). Die p-Werte der Interaktionstests zeigen in beiden Fällen (p = 0,0006 bzw. p < 0,0001), dass eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

Für UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR 95%-KI: 1,89 [1,11; 3,23], p = 0,0177) zuungunsten von Palbociclib + Letrozol. Der p-Wert des Interaktionstest (p = 0,6749) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.

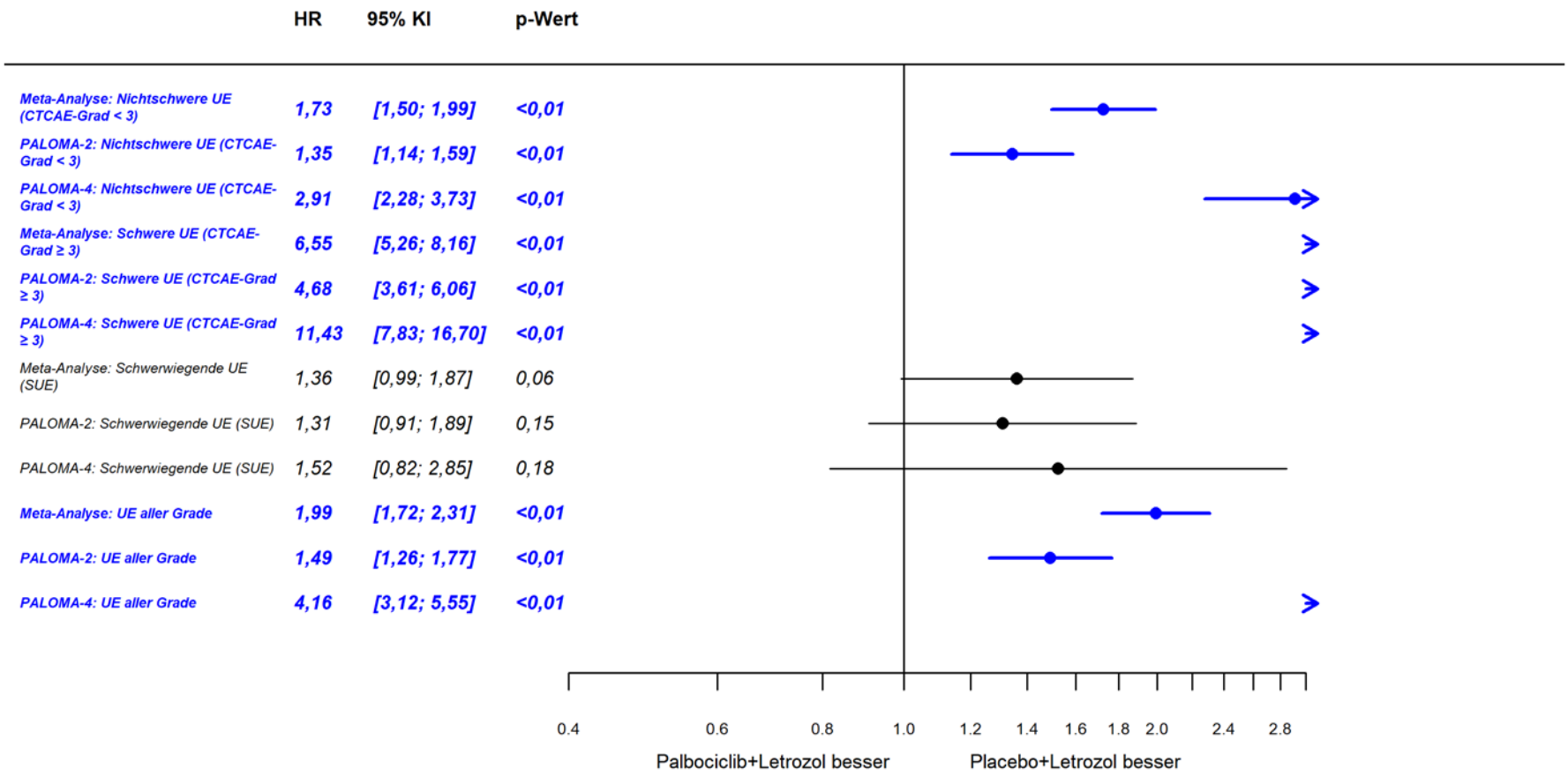


Abbildung 4-81: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

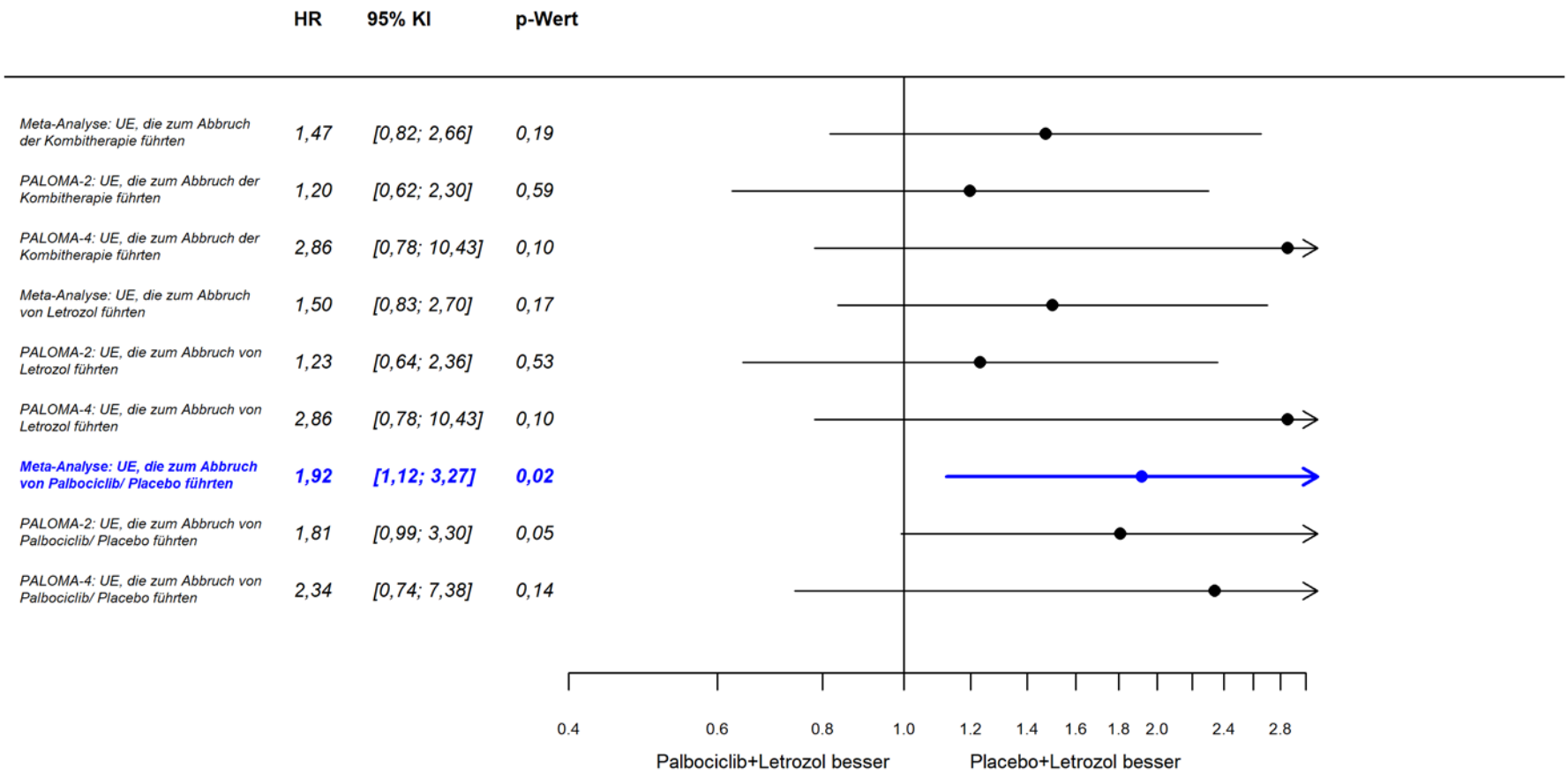


Abbildung 4-82: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Kombitherapie, Letrozol oder Palbociclib/ Placebo führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

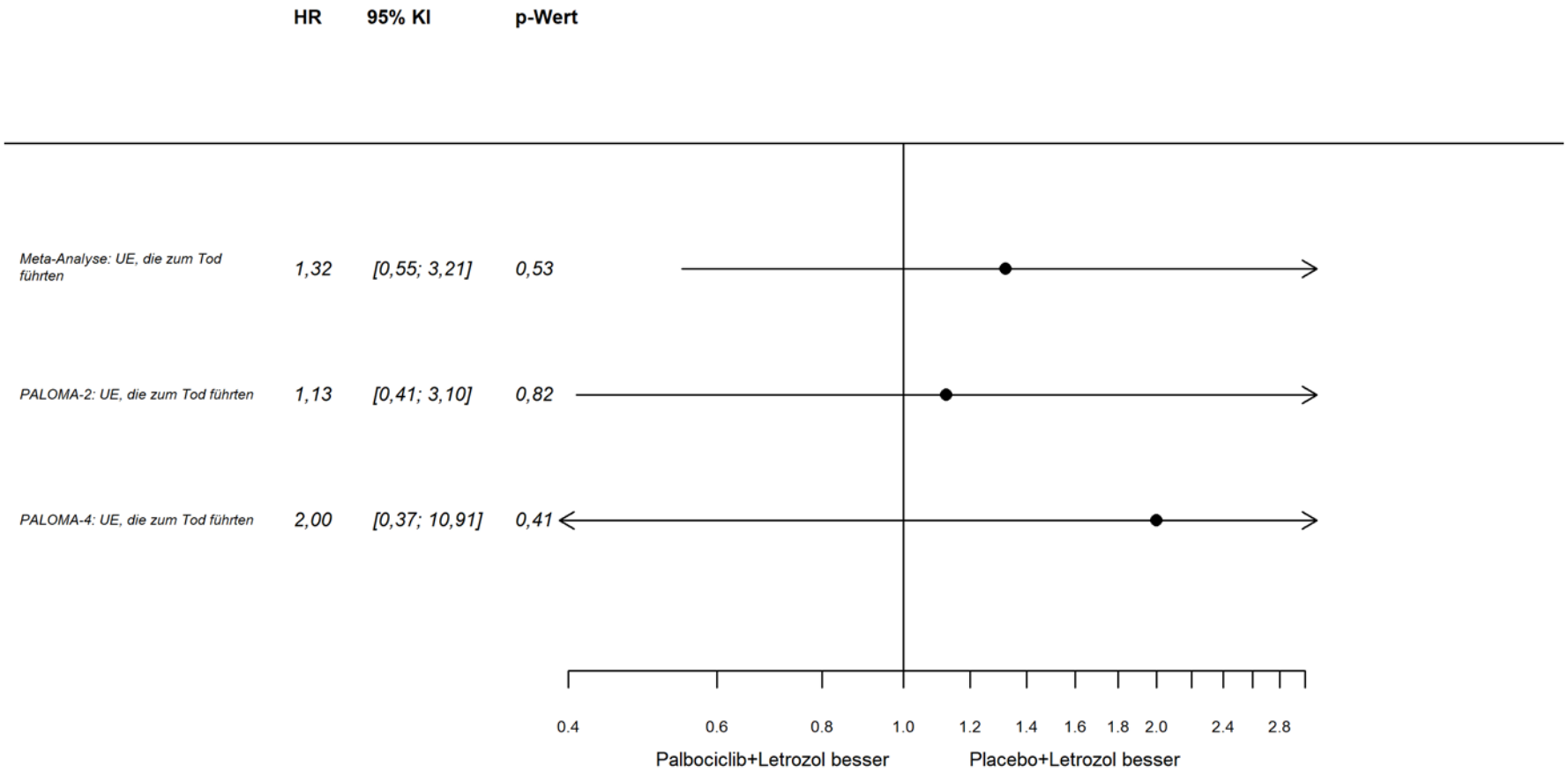


Abbildung 4-83: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

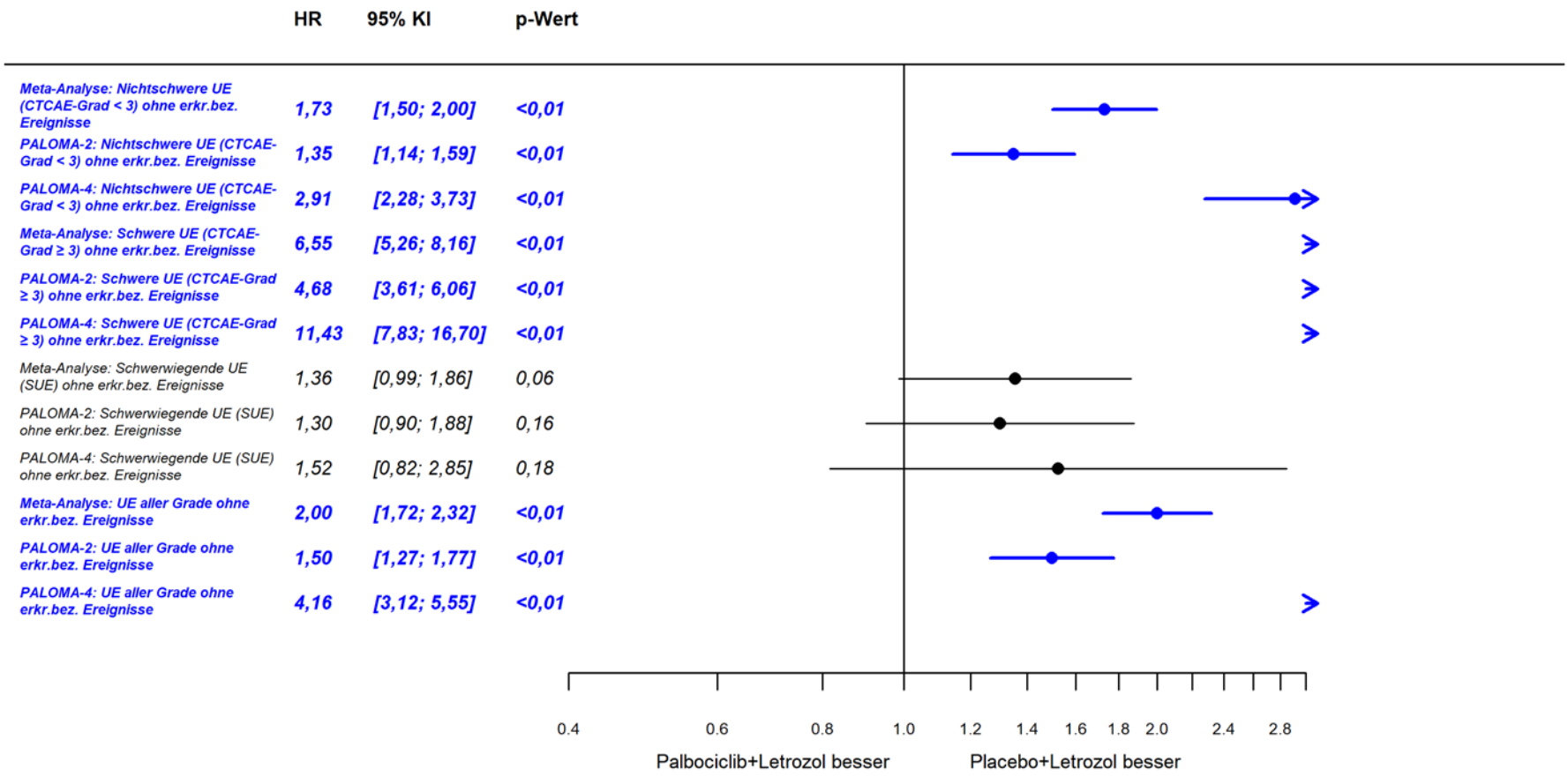


Abbildung 4-84: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

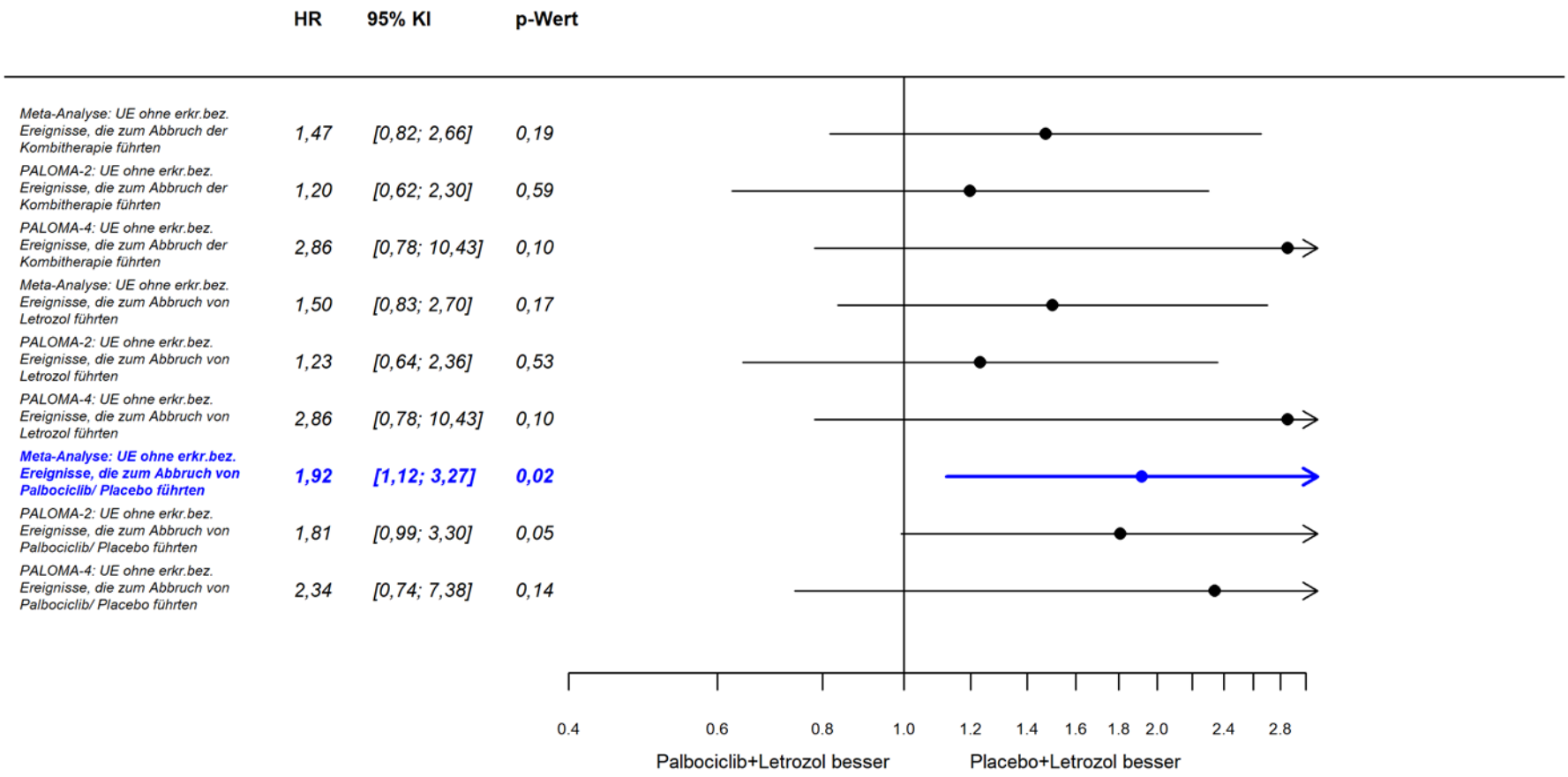


Abbildung 4-85: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Abbruch der Kombitherapie, Letrozol oder Palbociclib/ Placebo führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

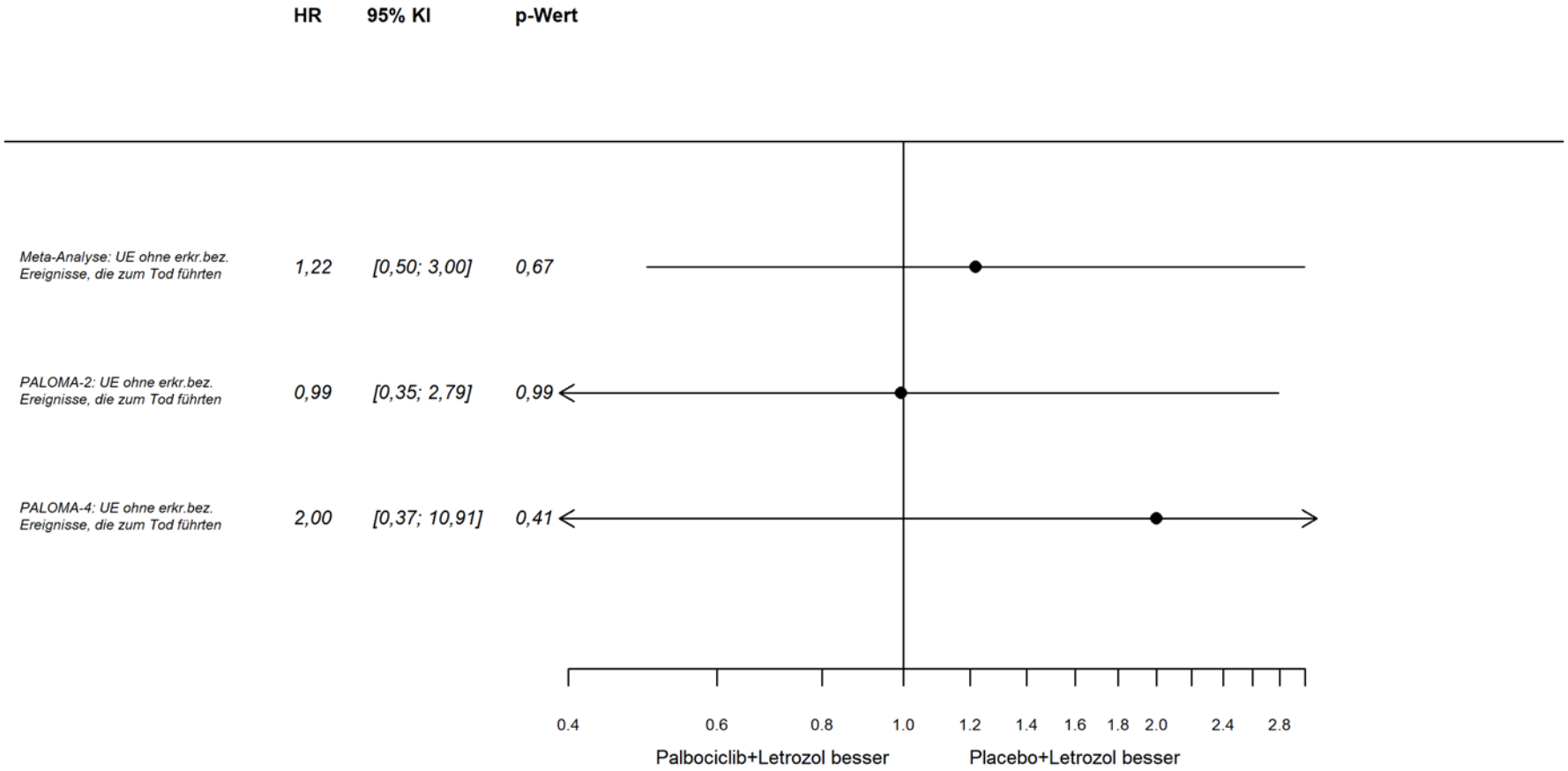


Abbildung 4-86: Forestplot für Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	393/612 (64,2)	7,0 [5,1; 8,6]	191/393 (48,6)	15,0 [10,2; 27,6]	1,24 [1,04; 1,48]; 0,0158 Interaktionstest: 0,9872
Asthenie	91/612 (14,9)	NE [NE; NE]	33/393 (8,4)	NE [NE; NE]	1,35 [0,91; 2,02]; 0,1389 Interaktionstest: 0,7054
Brustkorbschmerz	35/612 (5,7)	NE [NE; NE]	14/393 (3,6)	NE [NE; NE]	1,19 [0,63; 2,24]; 0,5912 Interaktionstest: 0,2094
Schüttelfrost	25/612 (4,1)	NE [NE; NE]	8/393 (2,0)	NE [NE; NE]	1,32 [0,59; 2,96]; 0,5005 Interaktionstest: 0,7765
Ermüdung	198/612 (32,4)	NE [NE; NE]	79/393 (20,1)	NE [78,8; NE]	1,34 [1,03; 1,75]; 0,0273 Interaktionstest: 0,6921
Grippeähnliche Erkrankung	47/612 (7,7)	NE [NE; NE]	19/393 (4,8)	NE [NE; NE]	1,29 [0,75; 2,23]; 0,3540 Interaktionstest: 0,7535
Unwohlsein	16/612 (2,6)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	1,21 [0,46; 3,16]; 0,6980 Interaktionstest: 0,4159
Schleimhautentzündung	54/612 (8,8)	NE [NE; NE]	9/393 (2,3)	NE [NE; NE]	2,85 [1,40; 5,79]; 0,0026 Interaktionstest: 0,9830

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Ödem peripher	73/612 (11,9)	NE [NE; NE]	25/393 (6,4)	NE [NE; NE]	1,36 [0,86; 2,16]; 0,1868 Interaktionstest: 0,9980
Schmerz	55/612 (9,0)	NE [NE; NE]	33/393 (8,4)	NE [91,4; NE]	0,85 [0,55; 1,32]; 0,4728 Interaktionstest: 0,5963
Periphere Schwellung	13/612 (2,1)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	1,20 [0,42; 3,44]; 0,7305 Interaktionstest: 0,3642
Fieber	91/612 (14,9)	NE [NE; NE]	30/393 (7,6)	NE [NE; NE]	1,70 [1,12; 2,59]; 0,0120 Interaktionstest: 0,2376
Augenerkrankungen					
Gesamt	171/612 (27,9)	NE [60,9; NE]	76/393 (19,3)	90,5 [73,9; NE]	1,33 [1,01; 1,75]; 0,0403 Interaktionstest: 0,3675
Katarakt	39/612 (6,4)	NE [NE; NE]	16/393 (4,1)	NE [90,5; NE]	1,21 [0,66; 2,22]; 0,5294 Interaktionstest: 0,5765
Trockenes Auge	30/612 (4,9)	NE [NE; NE]	13/393 (3,3)	NE [NE; NE]	0,99 [0,51; 1,92]; 0,9753 Interaktionstest: 0,8389
Tränensekretion verstärkt	34/612 (5,6)	NE [NE; NE]	2/393 (0,5)	NE [NE; NE]	7,46 [1,79; 31,12]; 0,0012 Interaktionstest: 0,9902
Linsentrübungen	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [NE; NE]	1,24 [0,47; 3,28]; 0,6615 Interaktionstest: 0,9931

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Sehen verschwommen	27/612 (4,4)	NE [NE; NE]	9/393 (2,3)	NE [NE; NE]	1,46 [0,68; 3,13]; 0,3334 Interaktionstest: 0,7638
Sehverschlechterung	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,53 [0,50; 4,71]; 0,4568 Interaktionstest: 0,9895
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	282/612 (46,1)	30,2 [18,9; 41,3]	134/393 (34,1)	57,2 [30,2; 78,9]	1,16 [0,94; 1,43]; 0,1689 Interaktionstest: 0,6922
Husten	154/612 (25,2)	NE [NE; NE]	70/393 (17,8)	NE [57,2; NE]	1,15 [0,86; 1,53]; 0,3420 Interaktionstest: 0,9656
Dysphonie	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,24 [0,38; 4,04]; 0,7184 Interaktionstest: 0,3334
Dyspnoe	85/612 (13,9)	NE [NE; NE]	39/393 (9,9)	NE [NE; NE]	1,00 [0,68; 1,46]; 0,9819 Interaktionstest: 0,5845
Belastungsdyspnoe	17/612 (2,8)	NE [NE; NE]	8/393 (2,0)	NE [NE; NE]	0,96 [0,41; 2,23]; 0,9213 Interaktionstest: 0,9888
Epistaxis	45/612 (7,4)	NE [NE; NE]	17/393 (4,3)	NE [NE; NE]	1,26 [0,72; 2,21]; 0,4186 Interaktionstest: 0,7152
Nasenverstopfung	24/612 (3,9)	NE [96,2; NE]	9/393 (2,3)	NE [NE; NE]	1,13 [0,52; 2,45]; 0,7532 Interaktionstest: 0,8676

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Nasenschleimhaut trocken	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	1/393 (0,3)	NE [NE; NE]	5,00 [0,64; 38,76]; 0,0874 Interaktionstest: 0,9997
Schmerzen im Oropharynx	59/612 (9,6)	NE [NE; NE]	11/393 (2,8)	NE [NE; NE]	2,75 [1,43; 5,27]; 0,0015 Interaktionstest: 0,4310
Pleuraerguss	18/612 (2,9)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	3,24 [0,94; 11,15]; 0,0491 Interaktionstest: 0,8658
Husten mit Auswurf	28/612 (4,6)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	1,33 [0,64; 2,78]; 0,4474 Interaktionstest: 0,9844
Lungenembolie	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	0,94 [0,32; 2,73]; 0,9045 Interaktionstest: 0,9907
Allergische Rhinitis	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	0,91 [0,33; 2,50]; 0,8474 Interaktionstest: 0,2430
Rhinorrhoe	23/612 (3,8)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	2,39 [0,82; 6,92]; 0,0983 Interaktionstest: 0,9997
Hustensyndrom der oberen Atemwege	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	2/393 (0,5)	NE [NE; NE]	2,14 [0,47; 9,70]; 0,3146 Interaktionstest: 0,9998
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Gesamt	83/612 (13,6)	NE [NE; NE]	31/393 (7,9)	NE [NE; NE]	1,15 [0,76; 1,74]; 0,5140 Interaktionstest: 0,5855

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Brustschmerz	25/612 (4,1)	NE [NE; NE]	11/393 (2,8)	NE [NE; NE]	0,90 [0,44; 1,86]; 0,7844 Interaktionstest: 0,5718
Vaginale Blutung	12/612 (2,0)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,34 [0,43; 4,18]; 0,6184 Interaktionstest: 0,9903
Vulvovaginale Trockenheit	18/612 (2,9)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	2,68 [0,78; 9,15]; 0,1024 Interaktionstest: 0,9908
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamt	305/612 (49,8)	14,4 [10,7; 27,2]	127/393 (32,3)	74,6 [74,6; NE]	1,42 [1,15; 1,74]; 0,0011 Interaktionstest: 0,8617
Alopezie	170/612 (27,8)	NE [NE; NE]	47/393 (12,0)	NE [NE; NE]	1,97 [1,42; 2,73]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,7831
Trockene Haut	69/612 (11,3)	NE [NE; NE]	16/393 (4,1)	NE [NE; NE]	1,91 [1,11; 3,31]; 0,0179 Interaktionstest: 0,9813
Erythem	15/612 (2,5)	NE [NE; NE]	11/393 (2,8)	NE [NE; NE]	0,55 [0,25; 1,21]; 0,1334 Interaktionstest: 0,7282
Hyperhidrosis	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	1/393 (0,3)	NE [NE; NE]	6,63 [0,87; 50,70]; 0,0359 Interaktionstest: 0,9927
Nagelerkrankung	15/612 (2,5)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	2,14 [0,62; 7,40]; 0,2180 Interaktionstest: 0,9998

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Nächtliche Schweißausbrüche	16/612 (2,6)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	1,63 [0,59; 4,48]; 0,3395 Interaktionstest: 0,8939
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034 Interaktionstest 0,9973**
Pruritus	56/612 (9,2)	NE [NE; NE]	18/393 (4,6)	NE [NE; NE]	1,59 [0,93; 2,73]; 0,0881 Interaktionstest: 0,2464
Ausschlag	87/612 (14,2)	NE [NE; NE]	33/393 (8,4)	NE [NE; NE]	1,35 [0,90; 2,02]; 0,1500 Interaktionstest: 0,6971
Ausschlag makulo-papulös	15/612 (2,5)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	1,27 [0,48; 3,36]; 0,6278 Interaktionstest: 0,9130
Hautläsion	13/612 (2,1)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,28 [0,42; 3,95]; 0,6645 Interaktionstest: 0,9999
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt	67/612 (10,9)	NE [NE; NE]	33/393 (8,4)	NE [NE; NE]	0,94 [0,62; 1,44]; 0,7848 Interaktionstest: 0,7076
Dysurie	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,47 [0,47; 4,58]; 0,4997 Interaktionstest: 0,9903
Pollakisurie	16/612 (2,6)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,75 [0,57; 5,33]; 0,3196 Interaktionstest: 0,9900

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	458/612 (74,8)	1,0 [0,9; 1,3]	62/393 (15,8)	NE [NE; NE]	7,56 [5,79; 9,89]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4360
Anämie	186/612 (30,4)	NE [73,0; NE]	36/393 (9,2)	NE [NE; NE]	3,43 [2,38; 4,93]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,0209
Febrile Neutropenie	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest 1,0000**
Leukopenie	163/612 (26,6)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	11,90 [6,26; 22,60]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,0766
Neutropenie	382/612 (62,4)	2,9 [1,2; 6,5]	20/393 (5,1)	NE [NE; NE]	17,05 [10,86; 26,75]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,0070
Thrombozytopenie	86/612 (14,1)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [83,7; NE]	12,40 [4,53; 33,94]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9796
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt	399/612 (65,2)	4,3 [3,2; 6,3]	181/393 (46,1)	21,9 [15,4; 39,8]	1,37 [1,15; 1,63]; 0,0005 Interaktionstest: 0,9295
Abdominale Beschwerden	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [NE; NE]	0,79 [0,30; 2,10]; 0,6392 Interaktionstest: 0,8322

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Bauch aufgetrieben	22/612 (3,6)	NE [NE; NE]	18/393 (4,6)	NE [NE; NE]	0,58 [0,31; 1,09]; 0,0854 Interaktionstest: 0,3717
Abdominalschmerz	69/612 (11,3)	NE [NE; NE]	20/393 (5,1)	NE [NE; NE]	1,49 [0,90; 2,46]; 0,1164 Interaktionstest: 0,0633
Schmerzen Oberbauch	46/612 (7,5)	NE [NE; NE]	24/393 (6,1)	NE [NE; NE]	0,87 [0,52; 1,43]; 0,5722 Interaktionstest: 0,3033
Obstipation	111/612 (18,1)	NE [NE; NE]	46/393 (11,7)	NE [NE; NE]	1,16 [0,82; 1,64]; 0,4119 Interaktionstest: 0,1228
Diarrhö	153/612 (25,0)	NE [NE; NE]	65/393 (16,5)	NE [NE; NE]	1,22 [0,91; 1,63]; 0,1875 Interaktionstest: 0,9234
Mundtrockenheit	27/612 (4,4)	NE [NE; NE]	15/393 (3,8)	NE [NE; NE]	0,86 [0,46; 1,63]; 0,6460 Interaktionstest: 0,9843
Dyspepsie	53/612 (8,7)	NE [NE; NE]	30/393 (7,6)	NE [NE; NE]	0,73 [0,47; 1,15]; 0,1762 Interaktionstest: 0,8763
Dysphagie	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,65 [0,54; 5,09]; 0,3769 Interaktionstest: 0,9899
Flatulenz	12/612 (2,0)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	0,87 [0,32; 2,36]; 0,7862 Interaktionstest: 0,9907

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Gastritis	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,55 [0,50; 4,81]; 0,4493 Interaktionstest: 0,4115
Gastroösophageale Refluxerkrankung	38/612 (6,2)	NE [NE; NE]	8/393 (2,0)	NE [NE; NE]	1,91 [0,89; 4,12]; 0,0934 Interaktionstest: 0,9872
Zahnfleischschmerz	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	8/393 (2,0)	NE [NE; NE]	0,73 [0,31; 1,76]; 0,4841 Interaktionstest: 0,9884
Hämorrhoiden	18/612 (2,9)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [NE; NE]	1,15 [0,47; 2,78]; 0,7622 Interaktionstest: 0,8878
Mundulzeration	35/612 (5,7)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 24,88 [3,42; 180,96]; 0,0015 Interaktionstest 0,9998**
Übelkeit	184/612 (30,1)	NE [NE; NE]	75/393 (19,1)	NE [NE; NE]	1,31 [1,00; 1,71]; 0,0520 Interaktionstest: 0,4805
Mundschmerzen	13/612 (2,1)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,48 [0,48; 4,57]; 0,4962 Interaktionstest: 0,9900
Stomatitis	81/612 (13,2)	NE [NE; NE]	18/393 (4,6)	NE [NE; NE]	2,28 [1,37; 3,81]; 0,0012 Interaktionstest: 0,5941
Zahnschmerzen	33/612 (5,4)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	1,73 [0,84; 3,57]; 0,1327 Interaktionstest: 0,2880

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erbrechen	87/612 (14,2)	NE [NE; NE]	43/393 (10,9)	NE [NE; NE]	0,96 [0,66; 1,39]; 0,8304 Interaktionstest: 0,3532
Erkrankungen des Immunsystems					
Gesamt	24/612 (3,9)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	1,08 [0,51; 2,28]; 0,8501 Interaktionstest: 0,7920
Überempfindlichkeit	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	2/393 (0,5)	NE [NE; NE]	2,47 [0,53; 11,53]; 0,2358 Interaktionstest: NE
Jahreszeitbedingte Allergie	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	1,26 [0,34; 4,63]; 0,7235 Interaktionstest: 0,9999
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	269/612 (44,0)	35,5 [22,6; 52,1]	118/393 (30,0)	80,9 [80,9; NE]	1,20 [0,97; 1,50]; 0,0978 Interaktionstest: 0,4117
Schwindelgefühl	94/612 (15,4)	NE [NE; NE]	46/393 (11,7)	NE [NE; NE]	1,01 [0,71; 1,45]; 0,9415 Interaktionstest: 0,3143
Dysgeusie	38/612 (6,2)	NE [NE; NE]	8/393 (2,0)	NE [NE; NE]	2,29 [1,07; 4,94]; 0,0289 Interaktionstest: 0,5302
Kopfschmerzen	122/612 (19,9)	NE [NE; NE]	69/393 (17,6)	NE [80,9; NE]	0,84 [0,62; 1,13]; 0,2384 Interaktionstest: 0,0862

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Hypoästhesie	26/612 (4,2)	NE [NE; NE]	8/393 (2,0)	NE [NE; NE]	1,78 [0,80; 3,98]; 0,1532 Interaktionstest: 0,1088
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	0,66 [0,24; 1,81]; 0,4174 Interaktionstest: 0,9909
Periphere Neuropathie	23/612 (3,8)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	1,03 [0,48; 2,18]; 0,9447 Interaktionstest: 0,9410
Parästhesie	27/612 (4,4)	NE [NE; NE]	9/393 (2,3)	NE [NE; NE]	1,25 [0,58; 2,67]; 0,5705 Interaktionstest: 0,9869
Periphere sensorische Neuropathie	12/612 (2,0)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	0,94 [0,33; 2,69]; 0,9153 Interaktionstest: 1,0000
Ischialgie	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [NE; NE]	0,60 [0,23; 1,59]; 0,3009 Interaktionstest: 0,9901
Synkope	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,16 [0,36; 3,70]; 0,8026 Interaktionstest: 0,8264
Geschmacksstörung	12/612 (2,0)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	0,99 [0,37; 2,63]; 0,9787 Interaktionstest: 0,9900
Tremor	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	0,95 [0,29; 3,12]; 0,9365 Interaktionstest: 0,9913

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamt	41/612 (6,7)	NE [NE; NE]	22/393 (5,6)	NE [80,9; NE]	0,75 [0,44; 1,27]; 0,2761 Interaktionstest: 0,5314
Ohrschmerzen	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	1,35 [0,37; 4,90]; 0,6518 Interaktionstest: 0,9922
Vertigo	16/612 (2,6)	NE [NE; NE]	12/393 (3,1)	NE [NE; NE]	0,51 [0,24; 1,08]; 0,0731 Interaktionstest: 0,9889
Gefäßerkrankungen					
Gesamt	166/612 (27,1)	NE [87,1; NE]	106/393 (27,0)	80,4 [55,1; NE]	0,68 [0,53; 0,87]; 0,0021 Interaktionstest: 0,8249
Hitzewallung	103/612 (16,8)	NE [NE; NE]	72/393 (18,3)	NE [NE; NE]	0,64 [0,47; 0,87]; 0,0036 Interaktionstest: 0,5892
Hypertonie	50/612 (8,2)	NE [NE; NE]	30/393 (7,6)	NE [83,2; NE]	0,73 [0,46; 1,16]; 0,1850 Interaktionstest: 0,4921
Lymphödem	12/612 (2,0)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	0,81 [0,30; 2,19]; 0,6834 Interaktionstest: 0,9899
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt	38/612 (6,2)	NE [NE; NE]	16/393 (4,1)	NE [NE; NE]	1,03 [0,56; 1,86]; 0,9321 Interaktionstest: 0,0834

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Herzerkrankungen					
Gesamt	99/612 (16,2)	NE [NE; NE]	54/393 (13,7)	NE [80,9; NE]	1,01 [0,72; 1,41]; 0,9717 Interaktionstest: 0,3491
Vorhofflimmern	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	0,76 [0,26; 2,28]; 0,6271 Interaktionstest: 0,9902
Palpitationen	16/612 (2,6)	NE [NE; NE]	11/393 (2,8)	NE [NE; NE]	0,69 [0,31; 1,50]; 0,3414 Interaktionstest: 0,8689
Sinusbradykardie	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,50 [0,46; 4,91]; 0,4966 Interaktionstest: NE
Sinustachykardie	15/612 (2,5)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	1,55 [0,55; 4,33]; 0,4026 Interaktionstest: 0,8346
Tachykardie	17/612 (2,8)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,73 [0,58; 5,21]; 0,3216 Interaktionstest: 0,9905
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	338/612 (55,2)	13,5 [11,1; 15,7]	155/393 (39,4)	21,9 [19,7; 28,5]	1,30 [1,07; 1,57]; 0,0074 Interaktionstest: 0,0401
Bronchitis	30/612 (4,9)	NE [NE; NE]	9/393 (2,3)	NE [NE; NE]	1,33 [0,62; 2,83]; 0,4638 Interaktionstest: 0,6109

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Zellulitis	12/612 (2,0)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	1,02 [0,35; 2,93]; 0,9758 Interaktionstest: 0,9040
Konjunktivitis	19/612 (3,1)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [NE; NE]	1,26 [0,52; 3,03]; 0,6120 Interaktionstest: 0,7164
Zystitis	17/612 (2,8)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	0,97 [0,38; 2,49]; 0,9540 Interaktionstest: 0,9889
Gastroenteritis	18/612 (2,9)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,78 [0,60; 5,29]; 0,2954 Interaktionstest: 0,9889
Gingivitis	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	1,45 [0,51; 4,13]; 0,4787 Interaktionstest: 0,0741
Herpes zoster	19/612 (3,1)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	0,75 [0,34; 1,65]; 0,4665 Interaktionstest: 0,2160
Grippe	31/612 (5,1)	NE [NE; NE]	9/393 (2,3)	NE [NE; NE]	1,72 [0,81; 3,67]; 0,1550 Interaktionstest: 0,5615
Infektion der unteren Atemwege	15/612 (2,5)	NE [NE; NE]	2/393 (0,5)	NE [NE; NE]	2,70 [0,61; 11,86]; 0,1723 Interaktionstest: 0,9998
Nasopharyngitis	108/612 (17,6)	NE [92,8; NE]	35/393 (8,9)	NE [NE; NE]	1,38 [0,94; 2,04]; 0,1012 Interaktionstest: 0,5492

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Oraler Herpes	31/612 (5,1)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	4,56 [1,39; 14,94]; 0,0058 Interaktionstest: 0,9994
Pharyngitis	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	1,15 [0,43; 3,03]; 0,7828 Interaktionstest: 0,0657
Pneumonie	24/612 (3,9)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [78,9; NE]	1,11 [0,52; 2,37]; 0,7805 Interaktionstest: 0,6724
Atemwegsinfektion	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,15 [0,36; 3,67]; 0,8183 Interaktionstest: 0,8126
Virusinfektion der Atemwege	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034 Interaktionstest 0,9976**
Rhinitis	25/612 (4,1)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 11,64 [1,49; 90,82]; 0,0192 Interaktionstest 0,9996**
Sinusitis	30/612 (4,9)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	1,17 [0,57; 2,40]; 0,6748 Interaktionstest: 0,9859
Hautinfektion	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	1,98 [0,56; 7,03]; 0,2805 Interaktionstest: 0,9908
Zahninfektion	13/612 (2,1)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	0,87 [0,31; 2,47]; 0,7938 Interaktionstest: 1,0000

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Infektion der oberen Atemwege	94/612 (15,4)	NE [NE; NE]	47/393 (12,0)	NE [NE; NE]	1,00 [0,70; 1,43]; 0,9836 Interaktionstest: 0,3391
Harnwegsinfektion	78/612 (12,7)	NE [NE; NE]	24/393 (6,1)	NE [NE; NE]	1,46 [0,92; 2,32]; 0,1099 Interaktionstest: 0,9096
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamt	21/612 (3,4)	NE [NE; NE]	13/393 (3,3)	NE [NE; NE]	0,75 [0,37; 1,55]; 0,4395 Interaktionstest: 0,1129
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamt	158/612 (25,8)	NE [NE; NE]	88/393 (22,4)	NE [NE; NE]	0,84 [0,65; 1,10]; 0,2015 Interaktionstest: 0,5677
Angst	46/612 (7,5)	NE [NE; NE]	28/393 (7,1)	NE [NE; NE]	0,69 [0,43; 1,11]; 0,1269 Interaktionstest: 0,8392
Depression	39/612 (6,4)	NE [NE; NE]	22/393 (5,6)	NE [NE; NE]	0,76 [0,45; 1,29]; 0,3047 Interaktionstest: 0,9838
Schlaflosigkeit	82/612 (13,4)	NE [NE; NE]	43/393 (10,9)	NE [NE; NE]	0,91 [0,62; 1,32]; 0,6073 Interaktionstest: 0,4337
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamt	365/612 (59,6)	11,4 [8,5; 16,5]	213/393 (54,2)	10,0 [7,3; 13,5]	0,82 [0,69; 0,97]; 0,0235 Interaktionstest: 0,9603

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Arthralgie	202/612 (33,0)	84,4 [39,0; NE]	115/393 (29,3)	NE [46,5; NE]	0,81 [0,64; 1,02]; 0,0692 Interaktionstest: 0,3854
Arthritis	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	0,82 [0,28; 2,46]; 0,7270 Interaktionstest: 0,9645
Rückenschmerzen	133/612 (21,7)	NE [NE; NE]	64/393 (16,3)	NE [78,4; NE]	0,96 [0,71; 1,30]; 0,7820 Interaktionstest: 0,4760
Knochenschmerzen	52/612 (8,5)	NE [NE; NE]	34/393 (8,7)	NE [NE; NE]	0,74 [0,48; 1,15]; 0,1816 Interaktionstest: 0,7092
Gelenksteife	12/612 (2,0)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	0,52 [0,22; 1,22]; 0,1281 Interaktionstest: 0,9899
Gelenkschwellung	12/612 (2,0)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	1,10 [0,38; 3,19]; 0,8600 Interaktionstest: 0,9897
Muskelspasmen	48/612 (7,8)	NE [NE; NE]	13/393 (3,3)	NE [NE; NE]	1,53 [0,82; 2,83]; 0,1765 Interaktionstest: 0,9841
Muskuläre Schwäche	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	13/393 (3,3)	NE [NE; NE]	0,48 [0,22; 1,03]; 0,0541 Interaktionstest: 0,9871
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	40/612 (6,5)	NE [NE; NE]	14/393 (3,6)	NE [NE; NE]	1,33 [0,72; 2,47]; 0,3584 Interaktionstest: 0,8795

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	15/612 (2,5)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	1,25 [0,45; 3,44]; 0,6714 Interaktionstest: 0,9999
Muskuloskelettale Steifigkeit	12/612 (2,0)	NE [NE; NE]	8/393 (2,0)	NE [NE; NE]	0,59 [0,24; 1,46]; 0,2496 Interaktionstest: 0,7852
Myalgie	80/612 (13,1)	NE [NE; NE]	28/393 (7,1)	NE [NE; NE]	1,42 [0,92; 2,19]; 0,1148 Interaktionstest: 0,6678
Nackenschmerzen	30/612 (4,9)	NE [NE; NE]	15/393 (3,8)	NE [NE; NE]	0,93 [0,49; 1,75]; 0,8187 Interaktionstest: 0,9729
Osteoarthrose	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,17 [0,38; 3,61]; 0,7849 Interaktionstest: 1,0000
Schmerz in einer Extremität	111/612 (18,1)	NE [91,4; NE]	53/393 (13,5)	NE [NE; NE]	0,94 [0,68; 1,32]; 0,7335 Interaktionstest: 0,8247
Kieferschmerzen	17/612 (2,8)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	1,09 [0,43; 2,78]; 0,8609 Interaktionstest: 1,0000
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt	206/612 (33,7)	55,9 [43,8; 80,2]	111/393 (28,2)	62,4 [47,1; NE]	1,02 [0,80; 1,29]; 0,8891 Interaktionstest: 0,4199
Appetit vermindert	94/612 (15,4)	NE [NE; NE]	29/393 (7,4)	NE [NE; NE]	1,58 [1,04; 2,41]; 0,0324 Interaktionstest: 0,1506

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Dehydratation	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	2/393 (0,5)	NE [NE; NE]	2,68 [0,61; 11,84]; 0,1764 Interaktionstest: 0,9998
Hyperkalzämie	9/612 (1,5)	NE [NE; NE]	12/393 (3,1)	NE [NE; NE]	0,42 [0,17; 1,02]; 0,0487 Interaktionstest: 0,7765
Hypercholesterinämie	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	11/393 (2,8)	NE [NE; NE]	0,47 [0,20; 1,12]; 0,0840 Interaktionstest: 0,1260
Hyperglykämie	26/612 (4,2)	NE [NE; NE]	20/393 (5,1)	NE [85,6; NE]	0,74 [0,40; 1,35]; 0,3197 Interaktionstest: 0,0141
Hyperkaliämie	16/612 (2,6)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	1,27 [0,49; 3,26]; 0,6253 Interaktionstest: 0,9885
Hyperurikämie	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	2,17 [0,68; 6,91]; 0,1780 Interaktionstest: 0,9931
Hypalbuminämie	13/612 (2,1)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	1,92 [0,61; 6,03]; 0,2579 Interaktionstest: 0,9908
Hypokalzämie	29/612 (4,7)	NE [NE; NE]	17/393 (4,3)	NE [NE; NE]	0,98 [0,53; 1,81]; 0,9432 Interaktionstest: 0,6666
Hypokaliämie	46/612 (7,5)	NE [NE; NE]	19/393 (4,8)	NE [NE; NE]	1,36 [0,79; 2,34]; 0,2680 Interaktionstest: 0,8658

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Hypomagnesiämie	20/612 (3,3)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	1,50 [0,60; 3,77]; 0,3807 Interaktionstest: 0,7186
Hyponatriämie	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	1,09 [0,39; 3,06]; 0,8694 Interaktionstest: NE
Untersuchungen					
Gesamt	398/612 (65,0)	5,5 [2,8; 8,4]	177/393 (45,0)	19,3 [15,8; 28,6]	2,37 [1,97; 2,86]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4269
Alaninaminotransferase erhöht	121/612 (19,8)	97,0 [97,0; NE]	69/393 (17,6)	NE [NE; NE]	1,14 [0,84; 1,55]; 0,3837 Interaktionstest: 0,0177
Aspartataminotransferase erhöht	122/612 (19,9)	97,0 [97,0; NE]	62/393 (15,8)	NE [79,1; NE]	1,29 [0,94; 1,76]; 0,1127 Interaktionstest: 0,1617
Bilirubin konjugiert erhöht	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [NE; NE]	1,62 [0,63; 4,17]; 0,3162 Interaktionstest: 0,9998
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	26/612 (4,2)	NE [NE; NE]	24/393 (6,1)	NE [NE; NE]	0,59 [0,34; 1,05]; 0,0723 Interaktionstest: 0,7483
Bilirubin im Blut erhöht	15/612 (2,5)	NE [NE; NE]	17/393 (4,3)	NE [NE; NE]	0,59 [0,29; 1,21]; 0,1472 Interaktionstest: 0,4207
Kreatinin im Blut erhöht	43/612 (7,0)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	2,08 [1,03; 4,17]; 0,0362 Interaktionstest: 0,2476

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	18/612 (2,9)	NE [NE; NE]	8/393 (2,0)	NE [NE; NE]	1,63 [0,69; 3,83]; 0,2565 Interaktionstest: 0,9891
Blutharnstoff erhöht	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	0,91 [0,28; 2,99]; 0,8795 Interaktionstest: 0,9920
Elektrokardiogramm QT verlängert	32/612 (5,2)	NE [NE; NE]	17/393 (4,3)	NE [NE; NE]	1,60 [0,88; 2,91]; 0,1181 Interaktionstest: 0,4897
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	27/612 (4,4)	NE [NE; NE]	16/393 (4,1)	NE [NE; NE]	1,19 [0,63; 2,25]; 0,5912 Interaktionstest: 0,6038
Glykolisiertes Hämoglobin erhöht	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	9/393 (2,3)	NE [NE; NE]	0,41 [0,16; 1,02]; 0,0485 Interaktionstest: 0,9527
Hämoglobin erniedrigt	28/612 (4,6)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	6,79 [2,05; 22,54]; 0,0003 Interaktionstest: 0,9885
Lymphozytenzahl erniedrigt	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	2/393 (0,5)	NE [NE; NE]	2,85 [0,61; 13,41]; 0,1687 Interaktionstest: NE
Neutrophilenzahl erniedrigt	213/612 (34,8)	NE [85,4; NE]	26/393 (6,6)	NE [NE; NE]	8,91 [5,88; 13,49]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,5033
Thrombozytenzahl vermindert	108/612 (17,6)	NE [NE; NE]	8/393 (2,0)	NE [NE; NE]	13,09 [6,35; 26,96]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,7988

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erythrozytenzahl erniedrigt	13/612 (2,1)	NE [NE; NE]	2/393 (0,5)	NE [NE; NE]	5,41 [1,21; 24,14]; 0,0132 Interaktionstest: 0,9934
Gewicht erniedrigt	35/612 (5,7)	NE [NE; NE]	17/393 (4,3)	NE [NE; NE]	0,95 [0,53; 1,71]; 0,8671 Interaktionstest: 0,3634
Gewicht erhöht	40/612 (6,5)	NE [NE; NE]	20/393 (5,1)	NE [NE; NE]	1,31 [0,75; 2,26]; 0,3382 Interaktionstest: 0,6924
Leukozytenzahl erniedrigt	187/612 (30,6)	NE [NE; NE]	19/393 (4,8)	NE [NE; NE]	11,13 [6,90; 17,97]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,8338
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt	145/612 (23,7)	67,9 [59,1; NE]	65/393 (16,5)	72,7 [58,4; NE]	0,95 [0,70; 1,28]; 0,7399 Interaktionstest: 0,6340
Kontusion	25/612 (4,1)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	1,87 [0,76; 4,60]; 0,1657 Interaktionstest: 0,9873
Sturz	61/612 (10,0)	NE [NE; NE]	25/393 (6,4)	NE [NE; NE]	0,98 [0,61; 1,57]; 0,9288 Interaktionstest: 0,1170

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Risk-Ratio; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Forest-Plots für die häufigen Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen im Anhang 4-G.

Die Analysen zeigen, dass die häufigen UE nach SOC und PT (mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) signifikant häufiger im Behandlungsarm mit Palbociclib + Letrozol auftreten und kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht. Ausnahmen bilden die PT Neutropenie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (HR 95%-KI: 17,05 [10,86; 26,75]; p°<°0,0001) und Anämie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (HR 95%-KI: 3,43 [2,38; 4,93]; p°<°0,0001), sowie die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR 95%-KI: 1,30 [1,07; 1,57]; p < 0,0074). Der p-Wert des Interaktionstest (p = 0,0401) zeigt eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

Für die zwei SOC Gefäßerkrankungen (HR 95%-KI: 0,68 [0,53; 0,87]; p = 0,0021) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR 95%-KI: 0,82 [0,69; 0,97]; p < 0,0235) besteht ein signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib + Letrozol. Die p-Werte der Interaktionstests (p = 0,8249 und p = 0,9603) zeigen, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.

Für sechs SOC zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib + Letrozol:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR 95%-KI: 1,24 [1,04; 1,48]; p = 0,0158). Der p-Wert des Interaktionstest (p = 0,9872) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.
- Augenerkrankungen (HR 95%-KI: 1,33 [1,01; 1,75]; p = 0,0403) Der p-Wert des Interaktionstest (p = 0,3675) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR 95%-KI: 1,42 [1,15; 1,74]; p = 0,0011). Der p-Wert des Interaktionstests (p = 0,8617) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR 95%-KI: 7,56 [5,79; 9,89]; p < 0,0001). Der p-Wert des Interaktionstests (p = 0,4360) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR 95%-KI: 1,37 [1,15; 1,63]; p = 0,0005). Der p-Wert des Interaktionstests (p = 0,9295) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 Studien besteht.
- Untersuchungen (HR 95%-KI: 2,37 [1,97; 2,86]; p < 0,0001). Der p-Wert des Interaktionstests (p = 0,4269) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	24/612 (3,9)	NE [NE; NE]	4/393 (1,0)	NE [NE; NE]	2,76 [0,94; 8,10]; 0,0538 Interaktionstest: 0,7862
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	18/612 (2,9)	NE [NE; NE]	9/393 (2,3)	NE [NE; NE]	1,01 [0,44; 2,28]; 0,9892 Interaktionstest: 0,0997
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	15/612 (2,5)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 7,35 [0,89; 60,70]; 0,0641 Interaktionstest 0,9996**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt	17/612 (2,8)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	2,17 [0,63; 7,43]; 0,2062 Interaktionstest: 0,9998
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [NE; NE]	0,75 [0,30; 1,90]; 0,5471 Interaktionstest: 0,9591
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt	15/612 (2,5)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	1,37 [0,49; 3,83]; 0,5438 Interaktionstest: 0,9890

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Herzerkrankungen					
Gesamt	17/612 (2,8)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [80,2; NE]	2,06 [0,60; 7,11]; 0,2435 Interaktionstest: 0,9894
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	36/612 (5,9)	NE [NE; NE]	17/393 (4,3)	NE [78,9; NE]	0,87 [0,48; 1,59]; 0,6597 Interaktionstest: 0,6988
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt	19/612 (3,1)	NE [NE; NE]	6/393 (1,5)	NE [NE; NE]	1,40 [0,55; 3,59]; 0,4774 Interaktionstest: 0,8343

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)
a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Risk-Ratio; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

Für häufige SUE nach SOC zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	59/612 (9,6)	NE [NE; NE]	8/393 (2,0)	NE [NE; NE]	3,56 [1,69; 7,51]; 0,0004 Interaktionstest: 0,8268
Asthenie	13/612 (2,1)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 6,75 [0,81; 55,91]; 0,0769 Interaktionstest 0,9997**
Ermüdung	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	1,81 [0,51; 6,38]; 0,3504 Interaktionstest: 0,9913
Augenerkrankungen					
Gesamt	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	1/393 (0,3)	NE [NE; NE]	3,07 [0,38; 24,55]; 0,2657 Interaktionstest: 0,9997
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	25/612 (4,1)	NE [NE; NE]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	1,24 [0,59; 2,61]; 0,5707 Interaktionstest: 0,1683
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	1,99 [0,56; 7,06]; 0,2767 Interaktionstest: 0,9891

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	351/612 (57,4)	11,1 [6,5; 16,8]	10/393 (2,5)	NE [NE; NE]	28,77 [15,33; 53,99]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9210
Anämie	38/612 (6,2)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [NE; NE]	2,66 [1,18; 6,02]; 0,0148 Interaktionstest: 0,6396
Febrile Neutropenie	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest 1,0000**
Leukopenie	93/612 (15,2)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 53,55 [7,45; 384,66]; < 0,0001 Interaktionstest 0,9997**
Neutropenie	324/612 (52,9)	16,6 [9,7; 23,1]	2/393 (0,5)	NE [NE; NE]	128,31 [31,94; 515,45]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9688
Thrombozytopenie	10/612 (1,6)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 7,32 [0,94; 57,16]; 0,0575 Interaktionstest NE**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt	39/612 (6,4)	NE [NE; NE]	15/393 (3,8)	NE [NE; NE]	1,09 [0,60; 1,99]; 0,7736 Interaktionstest: 0,8417
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	20/612 (3,3)	NE [NE; NE]	13/393 (3,3)	NE [NE; NE]	0,63 [0,31; 1,29]; 0,2054 Interaktionstest: 0,1735

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Gefäßerkrankungen					
Gesamt	29/612 (4,7)	NE [NE; NE]	18/393 (4,6)	NE [NE; NE]	0,68 [0,37; 1,24]; 0,2068 Interaktionstest: 0,5807
Hypertonie	25/612 (4,1)	NE [NE; NE]	18/393 (4,6)	NE [NE; NE]	0,61 [0,33; 1,12]; 0,1093 Interaktionstest: 0,6893
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt	14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	2/393 (0,5)	NE [NE; NE]	3,29 [0,73; 14,70]; 0,1004 Interaktionstest: 0,9908
Herzerkrankungen					
Gesamt	17/612 (2,8)	NE [NE; NE]	2/393 (0,5)	NE [NE; NE]	3,10 [0,71; 13,51]; 0,1119 Interaktionstest: 0,9997
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	47/612 (7,7)	NE [NE; NE]	18/393 (4,6)	NE [85,6; NE]	1,18 [0,68; 2,06]; 0,5483 Interaktionstest: 0,2137
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamt	28/612 (4,6)	NE [NE; NE]	13/393 (3,3)	NE [NE; NE]	0,97 [0,49; 1,90]; 0,9199 Interaktionstest: 0,5624
Rückenschmerzen	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 7,10 [0,89; 56,37]; 0,0636 Interaktionstest NE**

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt	31/612 (5,1)	NE [NE; NE]	14/393 (3,6)	NE [85,6; NE]	1,14 [0,60; 2,18]; 0,6899 Interaktionstest: 0,8740
Untersuchungen					
Gesamt	237/612 (38,7)	81,3 [45,1; NE]	20/393 (5,1)	NE [NE; NE]	11,50 [7,24; 18,25]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4707
Alaninamino-transferase erhöht	22/612 (3,6)	NE [NE; NE]	1/393 (0,3)	NE [NE; NE]	13,18 [1,76; 98,70]; 0,0012 Interaktionstest: 0,9892
Aspartatamino-transferase erhöht	19/612 (3,1)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	2,22 [0,82; 6,04]; 0,1097 Interaktionstest: 0,6871
Neutrophilenzahl erniedrigt	168/612 (27,5)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	53,79 [17,13; 168,90]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,6726
Thrombozytenzahl vermindert	11/612 (1,8)	NE [NE; NE]	1/393 (0,3)	NE [NE; NE]	8,86 [1,13; 69,14]; 0,0123 Interaktionstest: 0,9931
Leukozytenzahl erniedrigt	93/612 (15,2)	NE [NE; NE]	1/393 (0,3)	NE [NE; NE]	70,80 [9,85; 508,78]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9839
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt	15/612 (2,5)	NE [NE; NE]	5/393 (1,3)	NE [NE; NE]	1,41 [0,50; 3,93]; 0,5140 Interaktionstest: 0,8761

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121) a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA;RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Risk-Ratio; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Die Forest-Plots für die häufig schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen im Anhang 4-G.

Die Analysen zeigen, dass die häufig schweren UE nach SOC und PT (mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) signifikant häufiger im Behandlungsarm mit Palbociclib + Letrozol auftreten und kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.

Für drei SOC zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib + Letrozol:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR 95%-KI: 3,56 [1,69; 7,51]; p = 0,0004) Der p-Werte des Interaktionstests (p = 0,8268) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR 95%-KI: 28,77 [15,33; 53,99]; p < 0,0001) Der p-Werte des Interaktionstests (p = 0,9210) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.
- Untersuchungen (HR 95%-KI: 11,50 [7,24; 18,25]; p < 0,0001). Der p-Werte des Interaktionstests (p = 0,4707) zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 besteht.

Tabelle 4-81: UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
UE, die zum Therapieabbruch führen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	7/612 (1,1)	1/393 (0,3)
Tod	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Progression einer Erkrankung	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Ermüdung	2/612 (0,3)	1/393 (0,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Plötzlicher Tod	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamt	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Hyperkalzämie bei Malignität	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt	9/612 (1,5)	1/393 (0,3)
Dysphonie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Lungenembolie	3/612 (0,5)	1/393 (0,3)
Lungenfibrose	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Dyspnoe	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Pleuraerguss	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Pneumonitis	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Ausschlag	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt	4/612 (0,7)	0/393 (0,0)
Anämie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Neutropenie	3/612 (0,5)	0/393 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt	3/612 (0,5)	0/393 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Diarrhö	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Hirnblutung	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Periphere Neuropathie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Gefäßerkrankungen		
Gesamt	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Riesenzellen-Arteriitis	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Hypertonie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt	7/612 (1,1)	4/393 (1,0)
Akute Leukämie	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Akute myeloische Leukämie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Blasenkrebs	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Zervixkarzinom	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Magenkarzinom	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Bösartiges Melanom	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Eierstockkrebs Stadium II	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Herzerkrankungen		
Gesamt	5/612 (0,8)	1/393 (0,3)
Akuter Myokardinfarkt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Herzstillstand	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Kardiogener Schock	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Myokardinfarkt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Perikarderguss	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	2/612 (0,3)	4/393 (1,0)
Aspergillusinfektion	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
COVID-19	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Endokarditis	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Infektion der unteren Atemwege	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Spontaneous bacterial peritonitis	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Depression	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Arthralgie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Untersuchungen		
Gesamt	3/612 (0,5)	1/393 (0,3)
Alaninaminotransferase erhöht	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Fraktur eines Lendenwirbels	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Wirbelfraktur	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Leberfunktion anomal	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
UE, die zum Therapieabbruch mit Letrozol führen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	7/612 (1,1)	1/393 (0,3)
Tod	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Progression einer Erkrankung	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Ermüdung	2/612 (0,3)	1/393 (0,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Plötzlicher Tod	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamt	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Hyperkalzämie bei Malignität	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt	9/612 (1,5)	1/393 (0,3)
Dyspnoe	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Pleuraerguss	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Pneumonitis	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Lungenembolie	3/612 (0,5)	1/393 (0,3)
Lungenfibrose	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Dysphonie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Ausschlag	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt	4/612 (0,7)	0/393 (0,0)
Anämie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Neutropenie	3/612 (0,5)	0/393 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt	3/612 (0,5)	0/393 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Diarrhö	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	3/612 (0,5)	0/393 (0,0)
Hirnblutung	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Apoplektischer Insult	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Periphere Neuropathie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Gefäßerkrankungen		
Gesamt	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Riesenzellen-Arteriitis	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Hypertonie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt	7/612 (1,1)	4/393 (1,0)
Bösartiges Melanom	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Eierstockkrebs Stadium II	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Akute Leukämie	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Akute myeloische Leukämie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Blasenkrebs	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Zervixkarzinom	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Magenkarzinom	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Herzerkrankungen		
Gesamt	5/612 (0,8)	1/393 (0,3)
Akuter Myokardinfarkt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Herzstillstand	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Kardiogener Schock	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Myokardinfarkt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Perikarderguss	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	2/612 (0,3)	4/393 (1,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Aspergillusinfektion	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
COVID-19	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Endokarditis	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Infektion der unteren Atemwege	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Spontaneous bacterial peritonitis	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Depression	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Arthralgie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Untersuchungen		
Gesamt	3/612 (0,5)	1/393 (0,3)
Alaninaminotransferase erhöht	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Fraktur eines Lendenwirbels	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Wirbelfraktur	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Leberfunktion anomal	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
UE, die zum Therapieabbruch mit Palbociclib/Placebo führen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	8/612 (1,3)	1/393 (0,3)
Plötzlicher Tod	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Tod	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Progression einer Erkrankung	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Ermüdung	3/612 (0,5)	1/393 (0,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Augenerkrankungen		
Gesamt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Blindheit	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Endokrine Erkrankungen		
Gesamt	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Hyperkalzämie bei Malignität	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt	9/612 (1,5)	2/393 (0,5)
Lungenfibrose	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Tracheomalazie	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Pneumonitis	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Lungenembolie	3/612 (0,5)	1/393 (0,3)
Dysphonie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Dyspnoe	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Pleuraerguss	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt	4/612 (0,7)	0/393 (0,0)
Dermatitis	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Ausschlag	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt	4/612 (0,7)	0/393 (0,0)
Akute Nierenschädigung	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt	12/612 (2,0)	0/393 (0,0)
Anämie	3/612 (0,5)	0/393 (0,0)
Neutropenie	9/612 (1,5)	0/393 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt	4/612 (0,7)	0/393 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Diarrhö	3/612 (0,5)	0/393 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Hirnblutung	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Periphere Neuropathie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Gefäßerkrankungen		
Gesamt	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Riesenzellen-Arteriitis	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Hypertonie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt	7/612 (1,1)	4/393 (1,0)
Blasenkrebs	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Zervixkarzinom	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Magenkarzinom	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Bösartiges Melanom	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Eierstockkrebs Stadium II	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Akute Leukämie	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Akute myeloische Leukämie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamt	5/612 (0,8)	1/393 (0,3)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Akuter Myokardinfarkt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Myokardinfarkt	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Perikarderguss	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Herzstillstand	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Kardiogener Schock	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	3/612 (0,5)	5/393 (1,3)
Pneumonie	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Spontaneous bacterial peritonitis	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Aspergillusinfektion	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Bronchiolitis	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
COVID-19	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Endokarditis	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Infektion der unteren Atemwege	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Depression	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Myalgie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
Arthralgie	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Untersuchungen		
Gesamt	9/612 (1,5)	1/393 (0,3)
Alaninaminotransferase erhöht	3/612 (0,5)	0/393 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2/612 (0,3)	0/393 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	3/612 (0,5)	0/393 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Kreatinin im Blut erhöht	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt	1/612 (0,2)	1/393 (0,3)
Fraktur eines Lendenwirbels	1/612 (0,2)	0/393 (0,0)
Wirbelfraktur	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)
Leberfunktion anomal	0/612 (0,0)	1/393 (0,3)

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

Covid-19: Corona Virus Erkrankung – Erstbeschreibung im Jahr 2019; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

In der Meta-Analyse treten keine UE nach SOC und PT in den jeweiligen Behandlungsarmen auf, die mit einer Häufigkeit > 2 % zum Abbruch führten.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Maßgebliche Analyse				
AESI: Febrile Neutropenie				
14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000**
Schwerwiegende AESI: Febrile Neutropenie				
9/612 (1,5)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 5,41 [0,65; 45,30]; 0,1196 Interaktionstest: NE**
Nichtschwere AESI: Febrile Neutropenie				
0/612 (0,0)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE Interaktionstest: NE
Schwere AESI: Febrile Neutropenie				
14/612 (2,3)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000**
AESI: Neutropenische Sepsis				
0/612 (0,0)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE Interaktionstest: NE
Schwerwiegende AESI: Neutropenische Sepsis				
0/612 (0,0)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE Interaktionstest: NE
Nichtschwere AESI: Neutropenische Sepsis				
0/612 (0,0)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE Interaktionstest: NE

Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schwere AESI: Neutropenische Sepsis				
0/612 (0,0)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE Interaktionstest: NE
AESI: Neutropenische Infektion				
0/612 (0,0)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE Interaktionstest: NE
Schwerwiegende AESI: Neutropenische Infektion				
0/612 (0,0)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE Interaktionstest: NE
Nichtschwere AESI: Neutropenische Infektion				
0/612 (0,0)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE Interaktionstest: NE
Schwere AESI: Neutropenische Infektion				
0/612 (0,0)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE Interaktionstest: NE
AESI: Erkrankung der Linse				
77/612 (12,6)	NE [92,9; NE]	30/393 (7,6)	NE [90,5; NE]	1,34 [0,87; 2,06]; 0,1817 Interaktionstest: 0,4496
Schwerwiegende AESI: Erkrankung der Linse				
3/612 (0,5)	NE [NE; NE]	1/393 (0,3)	NE [77,9; NE]	0,69 [0,07; 6,96]; 0,7547 Interaktionstest: NE
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse				
75/612 (12,3)	NE [NE; NE]	29/393 (7,4)	NE [90,5; NE]	1,36 [0,88; 2,11]; 0,1674 Interaktionstest: 0,4139

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Schwere AESI: Erkrankung der Linse				
7/612 (1,1)	NE [NE; NE]	1/393 (0,3)	NE [NE; NE]	2,10 [0,25; 17,74]; 0,4860 Interaktionstest: NE
AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
9/612 (1,5)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	1,17 [0,31; 4,45]; 0,8137 Interaktionstest: 0,9915
Schwerwiegende AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
3/612 (0,5)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 3,51 [0,18; 67,61]; 0,4058 Interaktionstest: NE
Nichtschwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
8/612 (1,3)	NE [NE; NE]	3/393 (0,8)	NE [NE; NE]	1,01 [0,26; 3,93]; 0,9859 Interaktionstest: 0,9919
Schwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit				
1/612 (0,2)	NE [NE; NE]	0/393 (0,0)	NE [NE; NE]	**RR: 1,50 [0,06; 36,76]; 0,8026 Interaktionstest: NE**
AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
51/612 (8,3)	NE [NE; NE]	25/393 (6,4)	NE [NE; NE]	1,37 [0,84; 2,24]; 0,2090 Interaktionstest: 0,3031
Schwerwiegende AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
5/612 (0,8)	NE [NE; NE]	2/393 (0,5)	NE [80,2; NE]	0,66 [0,12; 3,61]; 0,6292 Interaktionstest: NE
Nichtschwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
43/612 (7,0)	NE [NE; NE]	20/393 (5,1)	NE [NE; NE]	1,56 [0,91; 2,68]; 0,1048 Interaktionstest: 0,5894

Palbociclib+Letrozol		**Placebo+Letrozol**		**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Patientinnen mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	
Schwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung				
13/612 (2,1)	NE [NE; NE]	7/393 (1,8)	NE [NE; NE]	0,93 [0,36; 2,41]; 0,8860 Interaktionstest: 0,3200

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; RR: Risk-Ratio

Bei 14 Patientinnen (2,3 %) traten unter der Therapie mit Palbociclib + Letrozol febrile Neutropenien auf mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR 95%-KI: 9,84 [1,29; 74,98]; p = 0,0274) zuungunsten Palbociclib + Letrozol. Neutropenische Sepsis oder Infektionen traten in keinem der Behandlungsarme auf. Signifikante Behandlungsunterschiede liegen für keines dieser AESI vor.

Bei den AESI Erkrankung der Linse, interstitielle Lungenkrankheit und Torsade de pointes/ QT-Verlängerung liegen ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte, sowie keine signifikante Heterogenität vor.

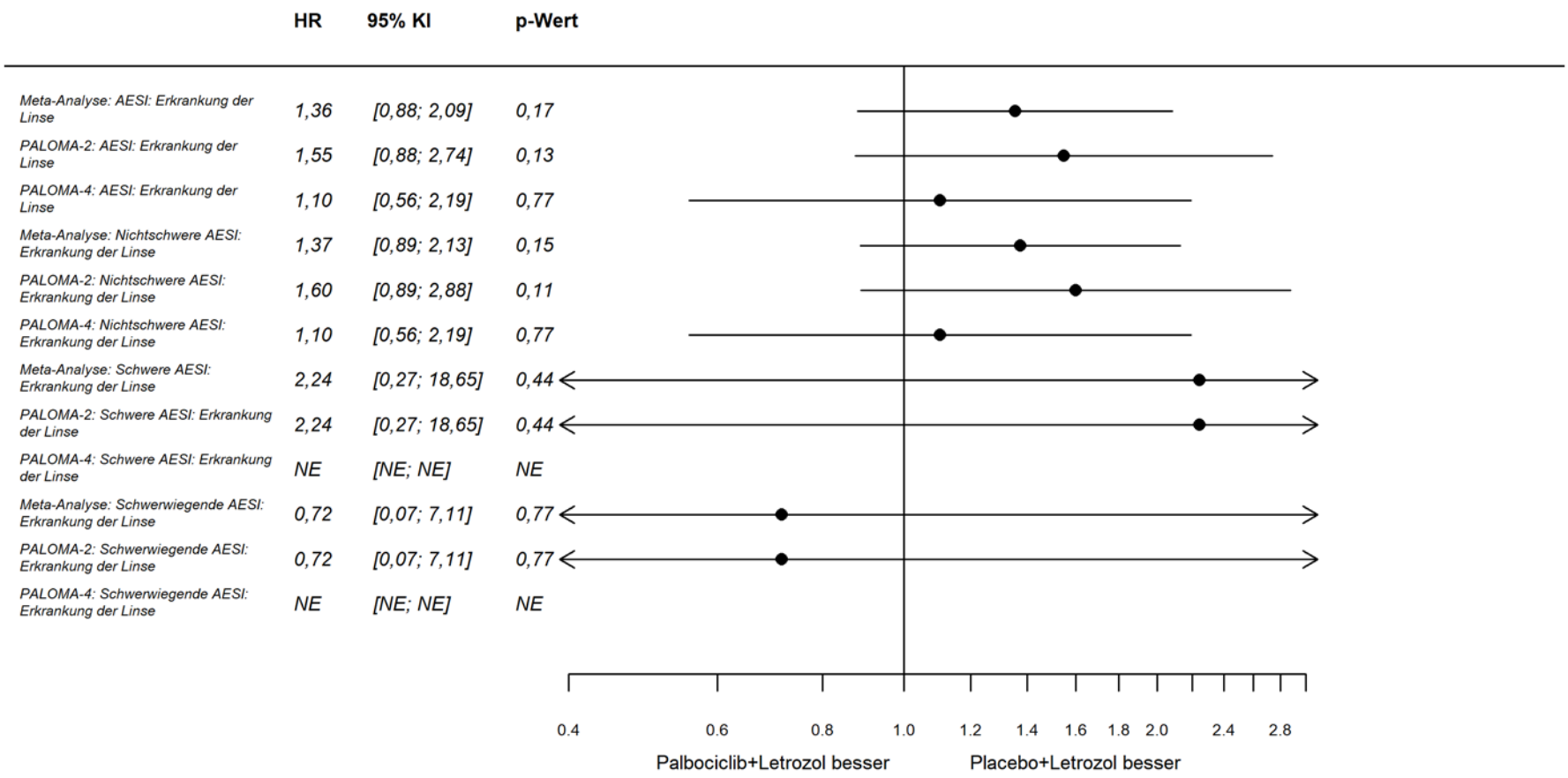


Abbildung 4-87: Forestplot für AESI: Erkrankung der Linse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

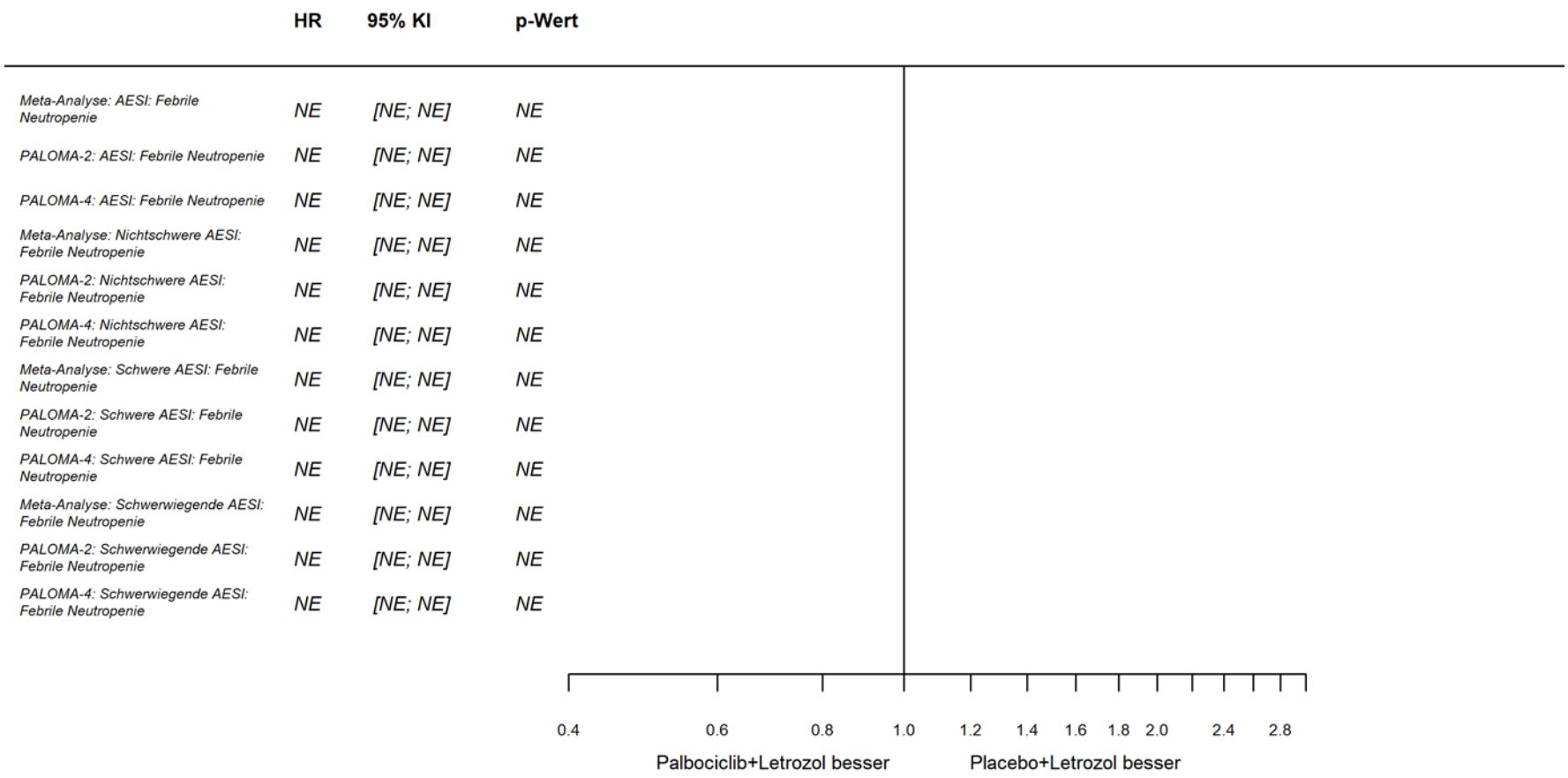


Abbildung 4-87: Forestplot für AESI: Febrile Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

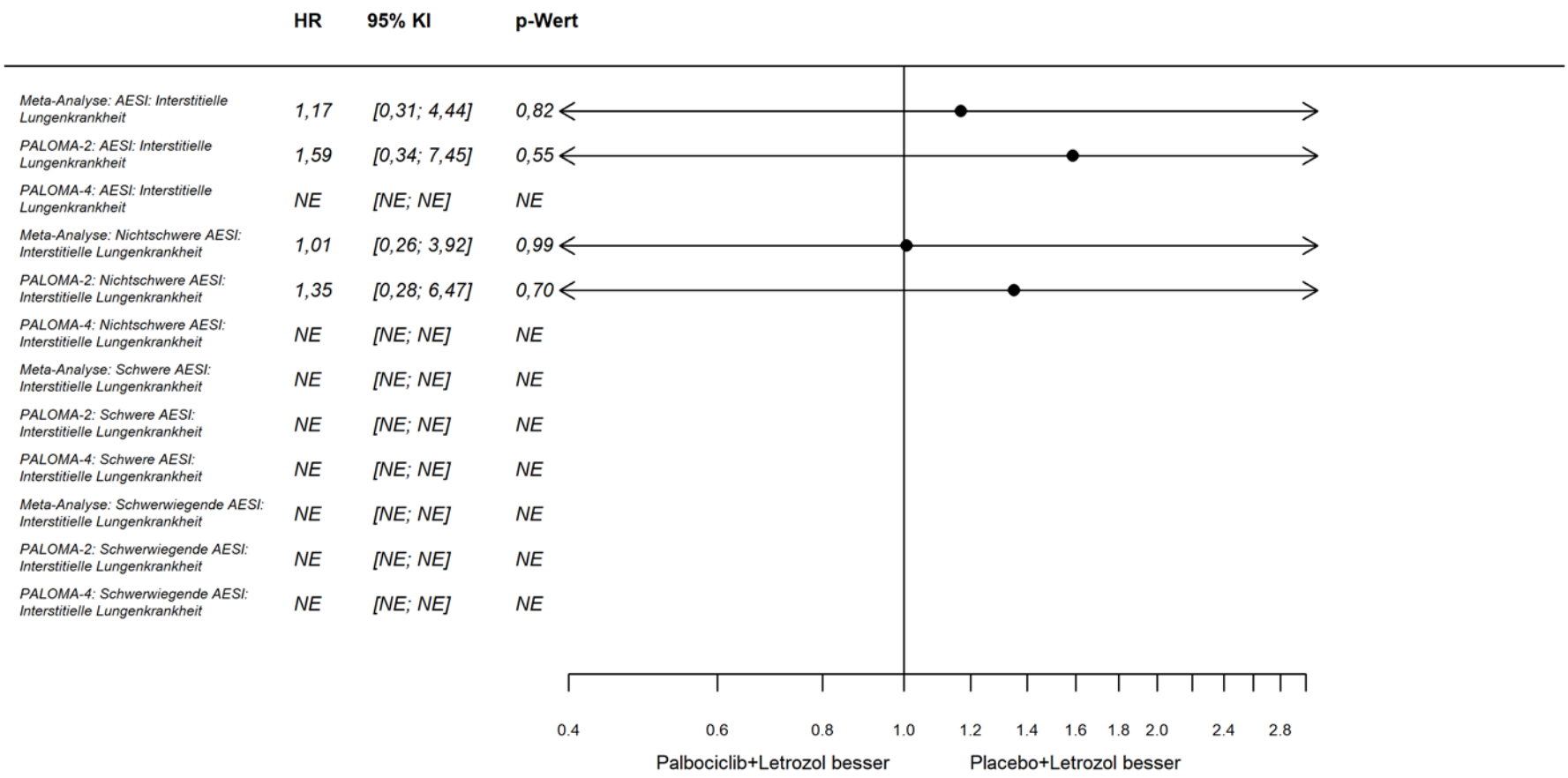


Abbildung 4-88: Forestplot für AESI: Interstitielle Lungenkrankheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

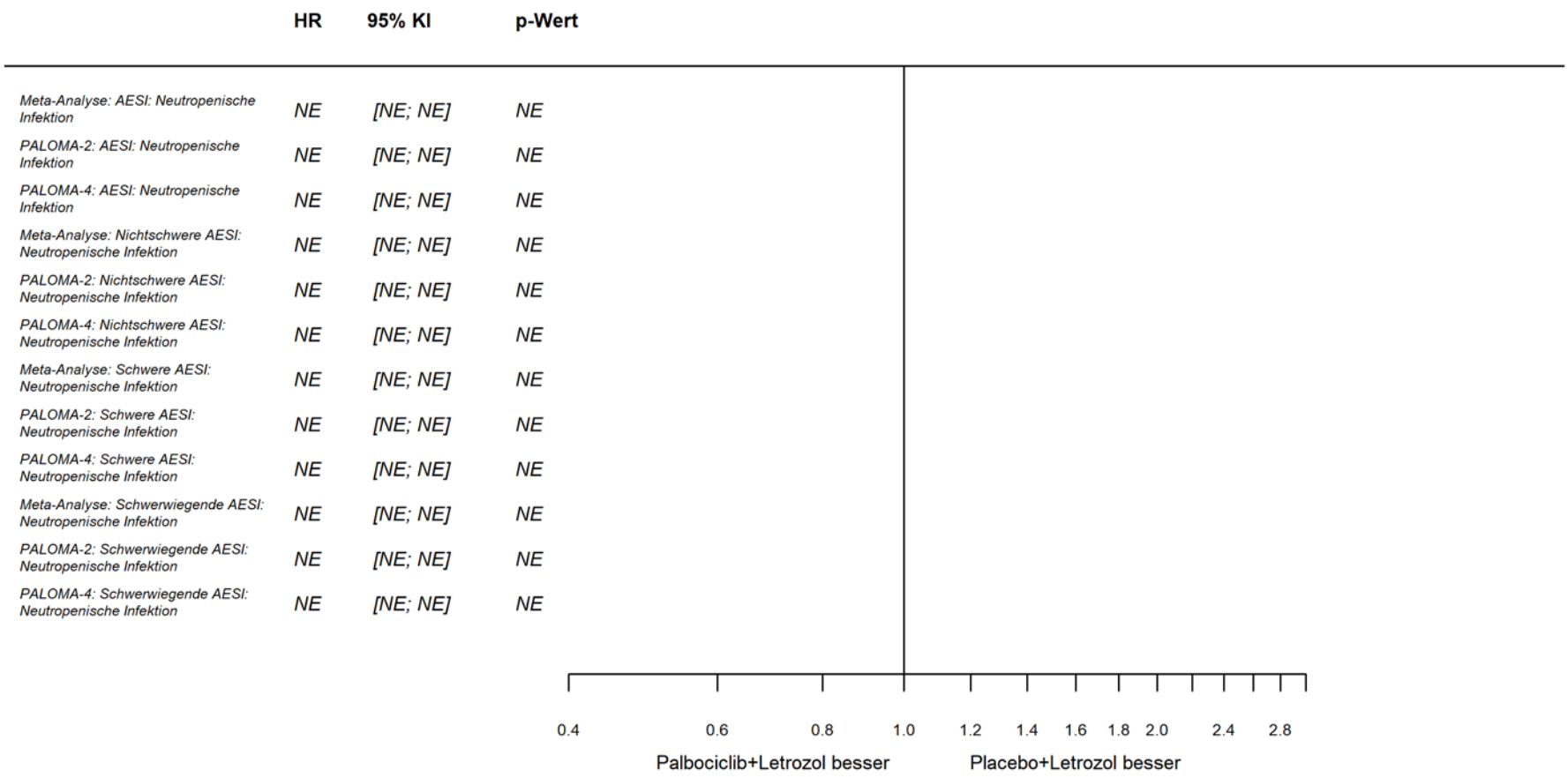


Abbildung 4-89: Forestplot für AESI: Neutropenische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

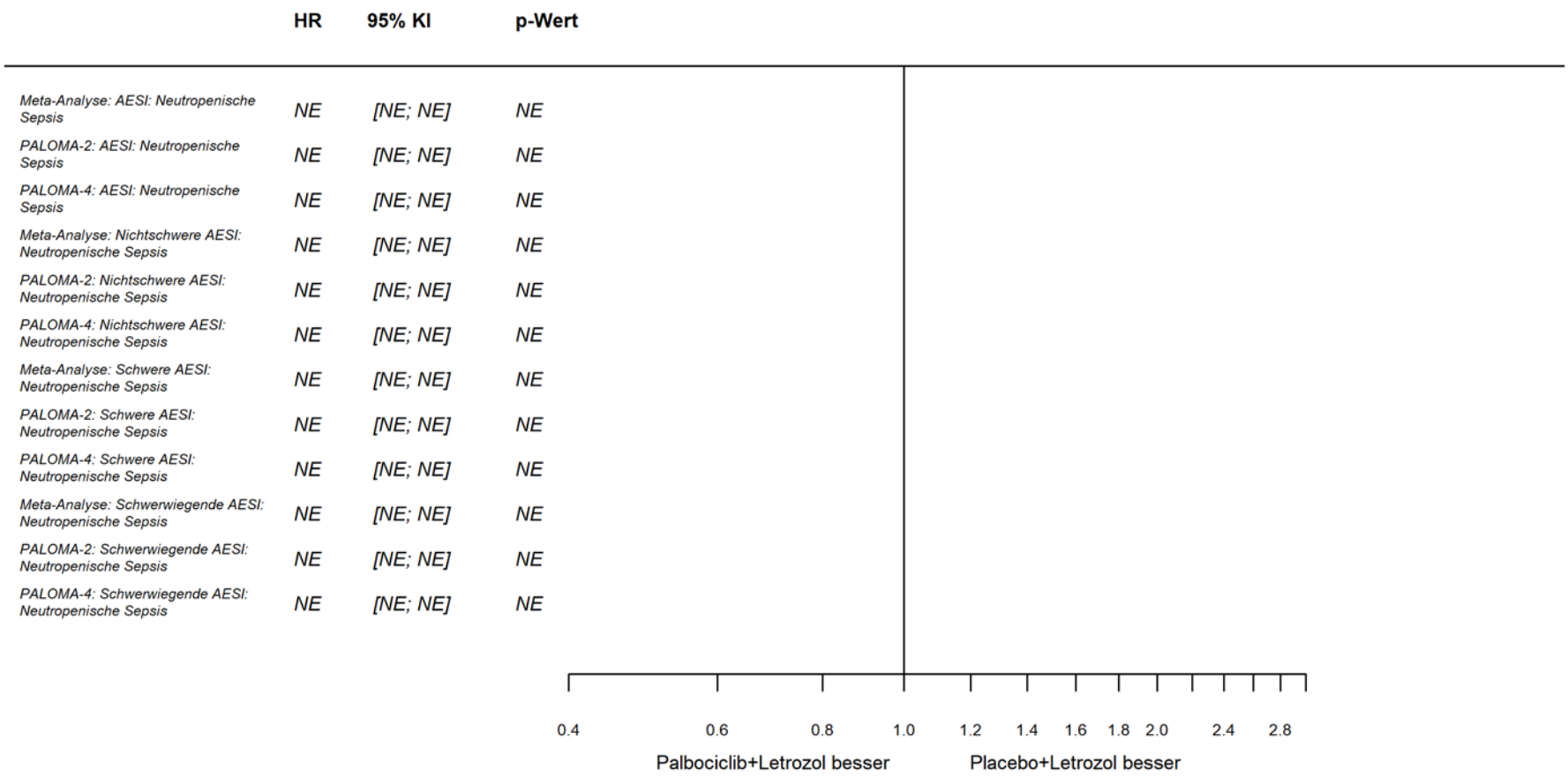


Abbildung 4-90: Forestplot für AESI: Neutropenische Sepsis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

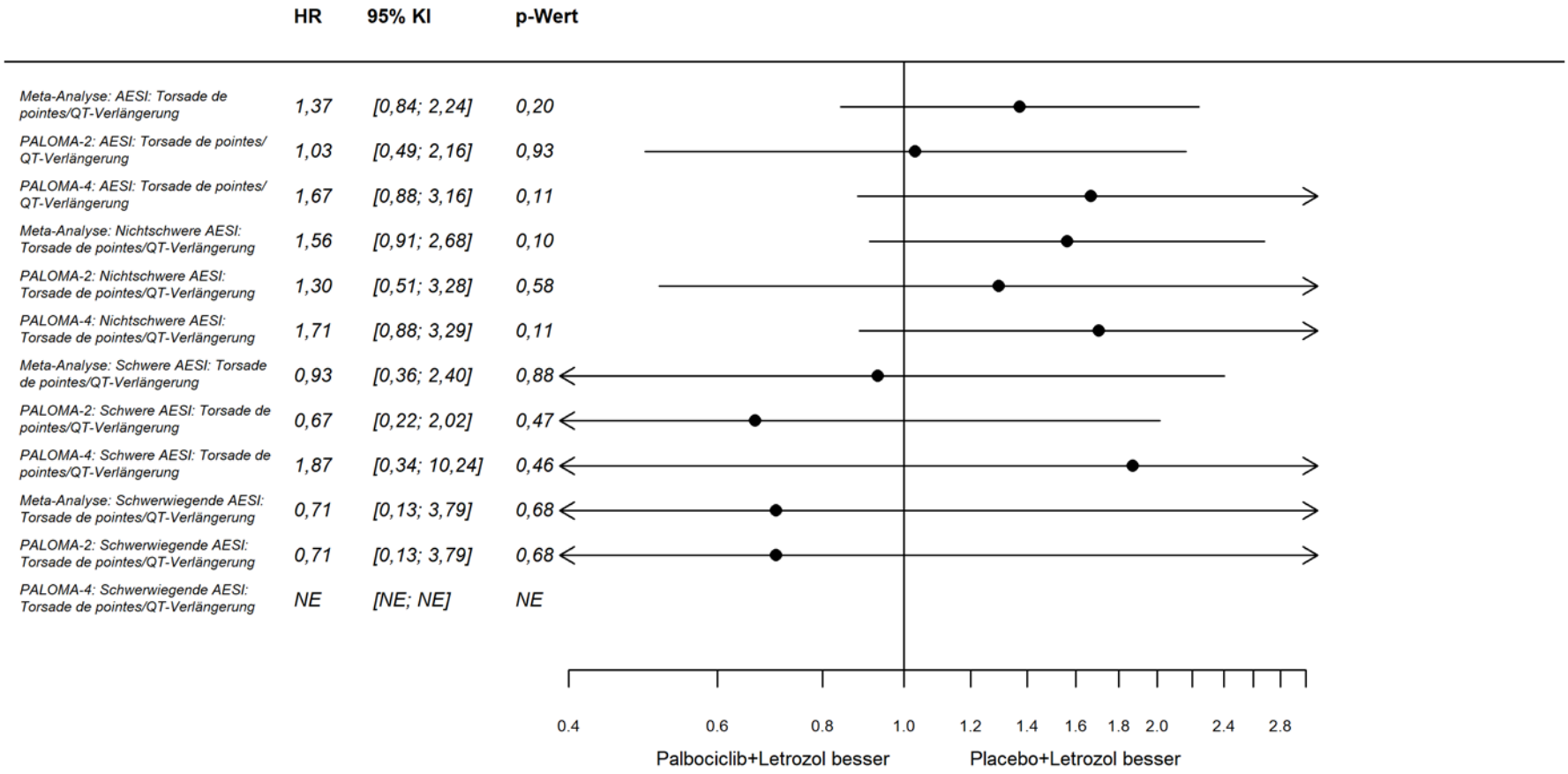


Abbildung 4-91: Forestplot für AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Da der Wirkmechanismus von Palbociclib nicht wie bei Chemotherapien auf einem zytotoxischen Effekt beruht, sondern vielmehr einem reversiblen Arrest im Zellzyklus, sind auch die Nebenwirkungen zeitlich begrenzt und durch Dosisreduktion und kurzzeitige Therapieunterbrechungen zuverlässig zu kontrollieren (1, 69).

Eine klinische und laborchemische Kontrolle von therapie-assoziierten Nebenwirkungen findet im deutschen Versorgungskontext regelhaft statt und ist somit in der Kontrollfrequenz mit den beiden RCT PALOMA-2 und PALOMA-4 vergleichbar. Während der ersten sechs Zyklen bestehen keine Unterschiede in der Kontrollfrequenz zwischen den Protokollen der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 und der Fachinformation von Palbociclib. Die Kontrollfrequenz in den späteren Zyklen unterscheidet sich nur insofern, als dass in der Fachinformation Patienten, bei denen in den ersten 6 Zyklen Neutropenien des Grads 1 oder 2 auftraten, große Blutbildkontrollen quartalsweise, jeweils zu Beginn des Therapiezyklus, und sofern klinisch indiziert, in den nachfolgenden Behandlungszyklen vorgesehen sind.

In den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 hatte dagegen eine Kontrolle des großen Blutbildes bei allen Patientinnen zu Beginn jedes Zyklus –- auch nach den ersten 6 Zyklen – und sofern klinisch indiziert zu erfolgen. Die geringfügig höhere Kontrollfrequenz nach den ersten 6 Zyklen innerhalb der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 hat auf die hier dargestellten Analysen mutmaßlich keinen fazitrelevanten Einfluss, da Störungen des blutbildenden Systems gehäuft während der ersten Zyklen auftreten (124). Erstmalige Neutropenien der Grade 3 und 4 treten unter Palbociclib + Letrozol vornehmlich in den ersten drei Behandlungsmonaten auf. Bei den Patientinnen, die in den ersten 1-6 Zyklen eine Grad 3-Neutropenie entwickeln, wird nur in wenigen Fällen nach den ersten 6 Zyklen eine Grad 4-Neutropenie beobachtet (83).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [18]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

[16] unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Subgruppenanalysen werden nachfolgend gemäß der Methodik in Abschnitt 4.2.5.5 und der dort beschriebenen Wahl der Trennpunkte dargestellt. Dargestellt werden Ergebnisstabellen der Meta-Analyse oder der Einzelstudie für Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven, sowie alle weiteren Ergebnisse finden sich in Anhang 4-G. Eine Darstellung nach SOC und PT erfolgt nur, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Ein signifikanter p-Wert aus dem

Interaktionstest wird als mögliche Effektmodifikation betrachtet, die anschließend diskutiert und deren Relevanz für die Nutzenbewertung bewertet wird.

Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Endpunkte (PALOMA-2)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Time-To-Event-Analysen												
Gesamtüberleben												
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben												
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	●	●	●	●	○	●	●	●	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben (BICR)	●	●	●	●	○	●	●	●	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie												
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS												
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B												
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TOI Verschlechterung um ≥15%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Stetige Analysen												
EQ-5D VAS												
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-B Total Score												
FACT-B Gesamtscore	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
FACT-G Gesamtscore	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Breast Cancer Subscale (BCS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TOI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Körperliches Wohlbefinden	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziales/ familiäres Wohlbefinden	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionales Wohlbefinden	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Funktionales Wohlbefinden	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

○: posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; ●: a priori geplante Subgruppenanalyse

BCS: Breast Cancer Subscale; BICR: unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; TOI: Trial Outcome Index; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-84: Matrix der durgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (PALOMA-2)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Unerwünschte Ereignisse												
UE aller Grade	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende UE (SUE)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Abbruch von Letrozol führten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
UE, die zum Tod führten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)												
AESI: Febrile Neutropenie	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere AESI: Febrile Neutropenie	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
AESI: Erkrankung der Linse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nichtschwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108) ○: posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; n.d.: nicht durchgeführt; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis												

Tabelle 4-85: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PALOMA-2)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
UE aller Grade (≥10% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ermüdung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schleimhaut-entzündung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Augenerkrankungen												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Tränensekretion verstärkt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Schmerzen im Oropharynx	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Alopezie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Trockene Haut	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Pruritus	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anämie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Leukopenie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neutropenie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Thrombozytopenie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Übelkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Stomatitis	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abdominalschmerz	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Nervensystems												
Dysgeusie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hypoästhesie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Gefäßerkrankungen												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hitzewallung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Oraler Herpes	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Appetit vermindert	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hyperglykämie	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.
Untersuchungen												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Leukozytenzahl erniedrigt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neutrophilenzahl erniedrigt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Thrombozytenzahl vermindert	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Alaninamino-transferase erhöht	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3 (≥5% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anämie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Neutropenie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Untersuchungen												
Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neutrophilenzahl erniedrigt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

Abbkürzungen: ○: posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Endpunkte (PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Time-To-Event-Analysen												
Gesamtüberleben												
Gesamtüberleben	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben												
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	n.d.	●	●	●	○	●	●	●	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben (BICR)	n.d.	●	●	●	○	●	●	●	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie												
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS												
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15%	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B												
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TOI Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Stetige Analysen												
EQ-5D VAS												
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-B Total Score												
FACT-B Gesamtscore	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-G Gesamtscore	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Breast Cancer Subscale (BCS)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
TOI	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Körperliches Wohlbefinden	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziales/ familiäres Wohlbefinden	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionales Wohlbefinden	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Funktionales Wohlbefinden	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

○: posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; ●: a priori geplante Subgruppenanalyse

BCS: Breast cancer Subscale; BICR: unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; n. d.: nicht durchgeführt; TOI: Trial Outcome Index; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-87: Matrix der durgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Unerwünschte Ereignisse												
UE aller Grade	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende UE (SUE)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
UE, die zum Abbruch von Letrozol führten	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)												
AESI: Erkrankung der Linse	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nichtschwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

○: posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; n.d.: nicht durchgeführt; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-88: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
UE aller Grade (≥10% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Fieber	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Schmerzen im Oropharynx	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anämie	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Leukopenie	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neutropenie	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Untersuchungen												
Gesamt	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hämoglobin erniedrigt	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Neutrophilenzahl erniedrigt	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Thrombozytenzahl vermindert	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Leukozytenzahl erniedrigt	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erythrozytenzahl erniedrigt	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Kreatinin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3 (≥5% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamt	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Untersuchungen												
Gesamt	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Neutrophilenzahl erniedrigt	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Leukozytenzahl erniedrigt	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Quellen: Zusatzanalysen für die Stuide PALOMA-4 (109)

○: posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.d.: nicht durchgeführt; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Endpunkte (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Time-To-Event-Analysen												
Gesamtüberleben												
Gesamtüberleben	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben												
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben (BICR)	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie												
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS												
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15%	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B												
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
TOI Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Stetige Analysen												
EQ-5D VAS												
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-B Total Score												
FACT-B Gesamtscore	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-G Gesamtscore	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Breast Cancer Subscale (BCS)	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
TOI	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Körperliches Wohlbefinden	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziales/ familiäres Wohlbefinden	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionales Wohlbefinden	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Funktionales Wohlbefinden	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

○: posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse

BCS: Breast Cancer Subscale; BICR: unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; n.d.: nicht durchgeführt; TOI: Trial Outcome Index; VAS: Visuellel Analogskala

Tabelle 4-90: Matrix der durgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Unerwünschte Ereignisse												
UE aller Grade	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende UE (SUE)	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Abbruch von Letrozol führten	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
UE, die zum Tod führten	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)												
AESI: Febrile Neutropenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere AESI: Febrile Neutropenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
AESI: Erkrankung der Linse	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Nichtschwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Nichtschwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	n.d.	○	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

○: posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; n.d.: nicht durchgeführt; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-91: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
UE aller Grade (≥10% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ermüdung	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Schleimhautentzündung	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Fieber	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Augenerkrankungen												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Tränensekretion verstärkt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Schmerzen im Oropharynx	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Pleuraerguss	n.d.	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Alopezie	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Trockene Haut	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Hyperhidrosis	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Anämie	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Leukopenie	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Neutropenie	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Thrombozytopenie	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Stomatitis	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Nervensystems												
Dysgeusie	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Gefäßerkrankungen												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Hitzewallung	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Oraler Herpes	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Appetit vermindert	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Hyperkalzämie	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Untersuchungen												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Kreatinin im Blut erhöht	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Glykolisiertes Hämoglobin erhöht	n.d.	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.
Hämoglobin erniedrigt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Neutrophilenzahl erniedrigt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Thrombozytenzahl vermindert	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Leukozytenzahl erniedrigt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Erythrozytenzahl erniedrigt	n.d.	n.d.	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3 (≥5% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Anämie	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Neutropenie	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Untersuchungen												
Gesamt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Alaninaminotransferase erhöht	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Neutrophilenzahl erniedrigt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Leukozytenzahl erniedrigt	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○
Thrombozytenzahl vermindert	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

○: posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.d.: nicht durchgeführt; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4 -15 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms für Endpunkte (PALOMA-2)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Time-To-Event-Analysen												
Gesamtüberleben												
Gesamtüberleben	0,5266	**0,0263**	0,5453	0,3292	0,7917	0,9107	0,0597	**0,0484**	0,2058	0,1883	0,3835	0,4060
Progressionsfreies Überleben												
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	0,9877	0,2566	0,7182	0,8558	0,7203	0,2866	0,2605	0,6863	0,0801	**0,0487**	0,4766	0,3655
Progressionsfreies Überleben (BICR)	0,2078	0,7826	0,5597	0,9357	0,6574	0,7727	0,1454	0,7262	0,9476	0,9740	0,2639	0,6194
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie												
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,9929	0,1430	0,8211	0,7417	0,7613	0,7314	0,0736	0,2648	0,3794	0,3635	0,3338	0,6924

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS												
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	0,5265	0,6270	0,5511	0,7796	0,7064	0,8759	0,5821	0,6282	0,7624	0,7724	0,7389	0,3692
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15%	0,7762	0,5423	0,1780	0,9575	0,3100	0,8588	0,6662	0,9410	0,5722	0,4955	0,7741	0,4848
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B												
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	0,2139	0,6997	0,2225	0,9597	0,7277	0,7995	0,9825	0,5318	0,5065	0,2836	0,8401	0,3004
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	0,1906	0,1132	0,7491	0,5414	0,7585	0,4227	0,4423	0,6527	0,7266	0,6732	0,1856	0,1798
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	0,0932	0,6169	0,4720	0,4292	0,4168	0,8281	0,4743	0,9602	0,4588	0,2222	0,9917	0,1286

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	**0,0014**	0,2046	0,2453	**0,0247**	0,6803	0,7780	0,7317	0,5011	0,4032	0,3612	0,4381	0,6051
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	**0,0040**	0,6478	0,1741	0,5769	0,8433	0,8040	0,8117	0,9884	0,7674	0,5922	0,6212	0,2732
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%	0,3549	0,6911	0,6393	0,5543	0,9727	0,1856	0,7030	0,4826	0,4966	0,6520	0,5280	0,1843
TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	0,3372	0,7595	0,5095	0,8959	0,6928	0,4534	0,8176	0,2876	0,4841	0,3129	0,2960	0,3391
TOI Verschlechterung um ≥15%	0,0565	0,4798	0,4809	0,3552	0,7394	0,7083	0,4404	0,8065	0,9027	0,8494	0,1920	0,4297

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,5147	0,9028	0,4820	0,3538	0,1970	0,7356	0,9417	0,2870	0,2806	0,1438	0,2832	0,4307
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	0,2250	0,6803	0,7593	0,3488	0,3131	0,1184	0,8065	0,1557	0,2698	0,2265	0,5838	0,4013
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,7149	0,2857	0,9306	0,1726	0,2596	0,3079	0,6427	0,6127	0,8571	0,8781	0,4726	0,2281
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	0,7780	0,9221	0,3589	0,8893	0,4898	0,1464	0,2560	0,9740	0,3228	0,3562	0,4234	0,7875
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,3703	0,7316	0,3459	0,8937	0,2041	0,1629	0,5828	0,9925	0,9723	0,7125	0,7828	0,4426

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	0,5953	0,6292	0,9952	0,2810	**0,0228**	0,9369	0,6246	0,9394	0,1679	0,1040	0,7159	0,9820
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,8512	0,8087	0,5814	0,9056	0,9296	0,9389	0,8061	0,5653	0,4997	0,4462	0,6443	0,2837
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	0,5171	0,1940	**0,0296**	0,4930	0,8807	0,2316	0,6117	0,5598	0,6891	0,7971	0,3013	0,8185
Stetige Analysen												
EQ-5D VAS												
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS	0,7646	0,8281	0,1508	0,8991	0,4076	0,2813	0,7772	0,4888	0,1788	0,3038	0,4695	0,1876
FACT-B Total Score												
FACT-B Gesamtscore	0,1208	0,9497	0,1624	0,1909	0,8020	0,4919	0,2450	0,8552	0,9512	0,6295	0,7176	0,2604

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
FACT-G Gesamtscore	0,2250	0,9936	0,1342	0,3740	0,8560	0,5261	0,1418	0,7260	0,9866	0,7389	0,8282	0,5353
Breast Cancer Subscale (BCS)	0,1022	0,4457	0,3681	0,4987	0,6956	0,7708	0,5069	0,8768	0,5407	0,3077	0,8108	0,5096
TOI	0,1786	0,8412	0,1189	0,0956	0,8026	0,8419	0,4983	0,9189	0,6219	0,5272	0,9061	0,3871
Körperliches Wohlbefinden	0,1548	0,5561	0,1049	0,3408	0,8860	0,6997	0,0571	0,9790	0,9697	0,8895	0,3622	0,9913
Soziales/ familiäres Wohlbefinden	0,4711	0,7288	0,8290	0,4976	0,7447	0,1298	0,3084	0,9344	0,6266	0,7795	0,8142	0,6803
Emotionales Wohlbefinden	0,1604	0,7862	0,2580	0,2736	**0,0431**	0,6250	0,1837	0,9822	0,2893	0,1130	0,5030	0,7844
Funktionales Wohlbefinden	0,3612	0,5123	0,1098	0,2204	0,6224	0,7038	0,2390	0,9279	0,4483	0,5810	0,7563	0,1979

Quellen: Zusatzanalysen für dieStudie PALOMA-2 (108)

BCS: Breast Cancer Subscale; BICR: unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; TOI: Trial Outcome Index; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms für Endpunkte (PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Time-To-Event-Analysen												
Gesamtüberleben												
Gesamtüberleben	N.B.	0,3677	0,8136	0,7738	0,7397	0,2057	0,7082	0,4513	0,8703	0,9526	0,4187	0,4161
Progressionsfreies Überleben												
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	N.B.	0,6350	0,0571	0,5624	0,8631	0,6011	0,4241	0,9267	0,8857	0,8693	0,2790	0,6550
Progressionsfreies Überleben (BICR)	N.B.	0,5953	0,9140	0,4729	0,6673	0,9303	0,5488	0,5494	0,7083	0,7922	0,2611	0,3444
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie												
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	N.B.	0,9313	0,2947	0,5384	0,6445	0,7190	0,9028	0,8409	0,8837	0,7100	0,4670	0,2981
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS												
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	N.B.	0,7330	0,7982	0,1985	**0,0151**	0,1863	0,3850	0,3254	0,4300	0,5796	0,4568	0,4109

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15%	N.B.	0,2817	0,9160	0,5148	0,2361	0,7584	0,4599	0,1735	0,8377	0,9257	0,4720	0,4726
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B												
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	N.B.	0,3392	0,9946	0,9546	0,8656	0,7442	0,7543	0,2466	0,1570	0,2999	0,8155	0,9516
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,1046	0,2756	0,6084	0,3489	0,9805	0,7369	0,1522	0,4830	0,5678	0,1692	0,5677
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	N.B.	0,5324	0,9642	0,8451	0,3700	0,9942	0,4436	0,4813	0,2447	0,4484	0,5803	0,9710
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,0733	0,6761	0,8764	0,1885	0,4684	0,9572	0,0561	0,1430	0,2864	0,5400	0,8484

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	N.B.	0,4047	0,8857	0,8554	0,2020	**0,0052**	0,3696	0,4261	0,3745	0,5002	0,3788	0,4132
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,7077	0,9431	0,6386	0,2745	0,6048	**0,0466**	0,7167	0,2130	0,2799	0,5845	0,2617
TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	N.B.	0,1919	0,5916	0,6570	0,5764	0,4975	0,9323	0,4105	0,8770	0,7321	0,9731	0,8939
TOI Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,0789	0,0974	0,6737	0,3307	0,9008	0,9667	0,5458	0,5193	0,6138	0,3465	0,3563
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	N.B.	0,7736	0,1217	0,4101	0,3060	0,1432	0,3122	0,6262	0,1315	0,0995	0,1193	0,4639

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,4045	0,0670	0,0771	0,0825	0,7670	0,3681	0,3903	0,7647	0,5215	0,9670	0,3748
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	N.B.	0,7597	0,6114	0,3777	0,9477	0,5368	0,3582	0,7371	0,9943	0,6112	0,7379	0,1674
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,7814	0,4447	0,3067	0,7817	0,8861	0,8994	0,1038	0,5751	0,9396	0,5870	0,5785
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	N.B.	0,8936	0,4647	0,8622	0,1763	0,8848	0,6995	0,1437	**0,0301**	0,0855	0,7860	0,6341
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,9292	0,1986	0,3310	0,2454	0,3743	0,1382	0,0925	0,7848	0,8500	0,8389	0,1789

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	N.B.	0,9987	0,7148	0,6407	0,2282	0,2021	0,3536	0,0555	**0,0081**	**0,0080**	0,1374	0,7387
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,1468	0,5460	0,3089	0,1657	0,3663	0,6050	**0,0475**	**0,0254**	0,0906	0,1951	0,9086
Stetige Analysen												
EQ-5D VAS												
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS	N.B.	0,4712	0,4372	0,7104	0,3640	0,5850	0,7449	0,9534	0,5886	0,4536	0,5754	0,3992
FACT-B Total Score												
FACT-B Gesamtscore	N.B.	**0,0190**	0,9631	0,9147	0,5744	0,6997	0,5172	0,8056	0,3307	0,2809	0,2259	0,6016
FACT-G Gesamtscore	N.B.	**0,0134**	0,6278	0,7795	0,3704	0,3810	0,6444	0,6865	0,1620	0,1640	0,4459	0,4083
Breast Cancer Subscale (BCS)	N.B.	0,3306	0,2380	0,7749	0,3777	0,6480	0,3652	0,9843	0,7356	0,8435	0,0637	0,3330

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
TOI	N.B.	**0,0444**	0,9726	0,3884	0,7013	0,6587	0,2841	0,5179	0,4768	0,2770	0,1374	0,8945
Körperliches Wohlbefinden	N.B.	**0,0350**	N.B.	0,2466	0,3627	0,6232	0,5583	0,6259	0,6675	0,3318	0,1891	0,5266
Soziales/ familiäres Wohlbefinden	N.B.	0,1819	0,5707	0,5681	0,2823	0,1181	0,7256	0,2513	0,2649	0,6370	0,6669	N.B.
Emotionales Wohlbefinden	N.B.	0,0889	0,5982	0,4429	0,6228	0,9705	0,8893	0,6044	0,4205	0,4934	0,3079	0,3903
Funktionales Wohlbefinden	N.B.	0,1790	0,8508	0,6327	0,2833	0,0701	0,5808	0,4172	**0,0451**	0,0645	0,6889	0,3121

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

BCS: Breast Cancer Subscale; BICR: unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; N.B.: nicht berechenbar; TOI: Trial Outcome Index; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-94: Ergebnis des Interaktionsterms für Endpunkte (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Time-To-Event-Analysen												
Gesamtüberleben												
Gesamtüberleben	N.B.	**0,0258**	0,6271	N.B.	0,9496	0,3167	0,1459	0,2651	0,2164	0,2100	0,6266	0,2592
Progressionsfreies Überleben												
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	N.B.	0,6365	0,4057	N.B.	0,8751	0,3090	0,6693	0,7690	0,0979	0,0885	0,8081	0,2816
Progressionsfreies Überleben (BICR)	N.B.	0,7521	0,4842	N.B.	0,5331	0,8742	0,7378	0,8603	0,7005	0,7173	0,9195	0,9779
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie												
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	N.B.	0,3268	0,6787	N.B.	0,8236	0,8068	0,0796	0,2726	0,4629	0,6183	0,6246	0,5899
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS												
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	N.B.	0,5737	0,3647	N.B.	0,4609	0,4296	0,3646	0,2479	0,3343	0,3897	0,3971	0,3887

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15%	N.B.	0,2969	0,1134	N.B.	0,5967	0,8711	0,2053	0,4347	0,3786	0,3098	0,7030	0,5298
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B												
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	N.B.	0,3836	0,3280	N.B.	0,6606	0,6448	0,8256	0,9044	0,9753	0,5827	0,5114	0,4592
FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,9142	0,4192	N.B.	0,7563	0,4354	0,5518	0,6312	0,9252	0,9634	0,0750	0,6671
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	N.B.	0,4549	0,6826	N.B.	0,1666	0,7935	0,6438	0,9181	0,7445	0,3305	0,9860	0,3220
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,5836	0,1581	N.B.	0,1703	0,5174	0,8196	0,6428	0,8946	0,9773	0,3099	0,9650

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	N.B.	0,9784	0,1907	N.B.	0,1609	**0,0356**	0,8160	0,6656	0,1940	0,1636	0,8995	0,6241
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,4813	0,3475	N.B.	0,6602	0,2037	0,4032	0,5935	0,2127	0,3394	0,4857	0,9297
TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	N.B.	0,3733	0,5116	N.B.	0,3818	0,3698	0,7951	0,6079	0,4780	0,3811	0,2704	0,5468
TOI Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,4336	0,1795	N.B.	0,2682	0,7985	0,6331	0,8456	0,8318	0,9487	0,1325	0,9476
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	N.B.	0,9032	0,0929	N.B.	0,3901	0,5257	0,3865	0,3251	0,7242	0,5083	0,0758	0,9463

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,9324	0,3719	N.B.	0,2834	0,2775	0,3533	0,5435	0,3018	0,3059	0,5292	0,7693
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	N.B.	0,6411	0,8105	N.B.	0,4477	0,6904	0,5170	0,6358	0,8880	0,7463	0,3623	0,1422
Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,9797	0,8655	N.B.	0,5110	0,3082	0,3107	0,5718	0,3311	0,4606	0,4219	0,8638
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	N.B.	0,7334	0,2339	N.B.	0,0848	0,4070	0,4540	0,4559	0,2787	0,5835	0,7485	0,5361
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,5982	0,4032	N.B.	**0,0051**	0,4547	0,4865	0,4013	0,2657	0,1686	0,7942	0,9099

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	N.B.	0,8684	0,3742	N.B.	0,7885	0,4102	0,8158	0,4976	0,4243	0,5385	0,5502	0,5930
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	N.B.	0,9630	0,0599	N.B.	0,6663	0,1470	0,4170	0,1038	0,3448	0,4781	0,1168	0,9551
Stetige Analysen												
EQ-5D VAS												
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS	N.B.	0,9580	0,0842	N.B.	0,9260	0,4325	0,5369	0,8435	0,4091	0,6120	0,8203	0,2231
FACT-B Total Score												
FACT-B Gesamtscore	N.B.	0,1502	0,1820	N.B.	0,4371	0,4000	0,5271	0,5639	0,7478	0,9994	0,9339	0,3520
FACT-G Gesamtscore	N.B.	0,1314	0,1045	N.B.	0,4921	0,2788	0,2747	0,4459	0,5493	0,7796	0,9507	0,5035
Breast Cancer Subscale (BCS)	N.B.	0,7154	0,6813	N.B.	0,3455	0,5576	0,9329	0,8361	0,3782	0,2645	0,5140	0,8908

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
TOI	N.B.	0,3186	0,1334	N.B.	0,5579	0,8083	0,8858	0,9727	0,8729	0,9317	0,5843	0,5411
Körperliches Wohlbefinden	N.B.	0,5165	**0,0300**	N.B.	0,2472	0,8848	0,1010	0,9955	0,8199	0,7334	0,3504	0,9257
Soziales/ familiäres Wohlbefinden	N.B.	0,2745	0,7112	N.B.	0,5265	**0,0329**	0,3613	0,4754	0,4722	0,8133	0,6810	0,6536
Emotionales Wohlbefinden	N.B.	0,4281	0,4162	N.B.	0,0514	0,8262	0,4212	0,4931	0,8460	0,4317	0,3132	0,8761
Funktionales Wohlbefinden	N.B.	0,1827	0,1205	N.B.	0,9699	0,1340	0,7172	0,8140	0,7409	0,7301	0,7537	0,1691

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

BCS: Breast Cancer Subscale; BICR: unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; N.B.: nicht berechenbar; TOI: Trial Outcome Index; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-95: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (PALOMA-2)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Unerwünschte Ereignisse												
UE aller Grade	0,6198	0,5804	0,2965	0,0655	0,2326	0,2655	0,8317	0,4659	0,2017	0,2649	0,9579	0,1263
Schwerwiegende UE (SUE)	0,5007	0,9359	0,7239	0,9609	0,0591	0,7966	0,8351	0,3631	0,8523	0,6068	0,4313	0,2890
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)	0,4386	0,7118	0,3589	0,0615	0,2673	0,3324	0,7275	0,4574	0,1985	0,2556	0,6914	0,2334
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,0672	0,0557	0,5889	0,1375	0,1406	0,2006	0,8099	0,5905	0,5618	0,9851	0,3973	0,6977
UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten	0,5473	0,6480	0,6095	0,9987	0,6553	0,5735	0,2860	0,1324	0,4038	0,7820	0,2349	0,8355
UE, die zum Abbruch von Letrozol führten	0,5363	0,5945	0,5736	0,9946	0,6647	0,6523	0,2614	0,1175	0,4308	0,8236	0,2089	0,7879
UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten	0,9243	0,8127	0,9428	0,9000	0,3694	0,5444	0,2606	0,1680	0,5894	0,9471	0,2587	0,7981

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
UE, die zum Tod führten	1,0000	0,9904	0,4319	0,3974	0,9999	0,5962	0,4980	0,1514	0,9891	0,9889	0,2015	N.B.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)												
AESI: Febrile Neutropenie	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere AESI: Febrile Neutropenie	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
AESI: Erkrankung der Linse	0,8925	0,0778	0,1224	0,8615	0,1115	0,1740	0,0913	**0,0173**	0,9791	0,9786	0,1451	0,9991
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse	0,8858	0,1317	0,0993	0,7108	0,1070	0,2169	0,1622	**0,0245**	0,9797	0,9792	0,1984	0,9949
AESI: Torsade de pointes/ QT-Verlängerung	0,9975	0,1950	0,0764	0,6467	0,7098	0,0976	0,2063	0,6615	0,9849	0,9845	0,9053	0,8307
Nichtschwere AESI: Torsade de pointes/ QT-Verlängerung	1,0000	0,1165	0,2934	0,9475	0,9999	0,8736	0,7799	0,8601	0,9881	0,9877	0,6224	N.B.

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108) AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; N.B.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis												

Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Unerwünschte Ereignisse												
UE aller Grade	N.B.	0,7984	0,4606	0,4278	0,6284	0,9251	0,9042	0,9538	0,6033	0,6201	0,8117	0,4317
Schwerwiegende UE (SUE)	N.B.	0,0936	0,6639	0,3454	0,2805	0,1688	0,2438	0,0502	0,3641	0,9883	0,6338	0,5270
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)	N.B.	0,2132	0,1434	**0,0117**	0,3945	0,6857	0,8649	0,9132	0,8520	0,9131	0,5217	0,9079
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	N.B.	0,5488	0,6671	0,3382	0,2312	0,7599	0,8376	0,6634	0,3291	0,2252	0,7463	0,9493
UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten	N.B.	0,9939	0,9998	0,6138	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9997	0,9997	N.B.	N.B.
UE, die zum Abbruch von Letrozol führten	N.B.	0,9939	0,9998	0,6138	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9997	0,9997	N.B.	N.B.
UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten	N.B.	0,6960	0,9998	0,7522	0,9507	0,9302	N.B.	N.B.	0,9997	0,9935	0,9356	N.B.

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)												
AESI: Erkrankung der Linse	N.B.	0,1491	0,9869	0,6855	0,7473	0,9423	0,1345	0,6786	0,7433	0,9266	0,5568	0,8500
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse	N.B.	0,1491	0,9869	0,6855	0,7473	0,9423	0,1345	0,6786	0,7433	0,9266	0,5568	0,8500
AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	N.B.	0,4051	0,3655	0,9885	0,0903	0,1138	0,9228	0,1580	0,0984	0,1378	0,5615	0,3114
Nichtschwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	N.B.	0,3743	0,6171	0,9888	0,1624	0,1947	0,6079	0,0725	0,1563	0,2211	0,2656	0,2734

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; N.B.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-97: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Unerwünschte Ereignisse												
UE aller Grade	N.B.	0,4949	0,7503	N.B.	0,2002	0,3989	0,2209	0,2766	0,0895	0,1533	0,2061	**0,0254**
Schwerwiegende UE (SUE)	N.B.	0,5693	0,7245	N.B.	**0,0399**	0,3291	0,1767	0,9570	0,8725	0,5376	0,4141	0,2012
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)	N.B.	0,7880	0,7049	N.B.	0,2975	0,5381	0,2404	0,3292	0,1042	0,1995	0,1926	0,0773
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	N.B.	0,0847	0,5386	N.B.	0,0863	0,5176	0,5394	0,6591	0,9415	0,4666	0,5671	0,5962
UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten	N.B.	0,4003	0,7800	N.B.	0,5775	0,7673	0,1353	0,2599	0,3947	0,7710	0,1161	0,8552
UE, die zum Abbruch von Letrozol führten	N.B.	0,3605	0,7333	N.B.	0,5814	0,8328	0,1218	0,2354	0,4136	0,8004	0,1023	0,8074

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
UE, die zum Abbruch von Palbociclib/ Placebo führten	N.B.	0,6231	0,7277	N.B.	0,4616	0,5222	0,1222	0,3674	0,4499	0,7766	0,1978	0,7094
UE, die zum Tod führten	N.B.	0,9880	0,4295	N.B.	0,9999	0,5611	0,2828	0,5859	0,9867	0,9867	0,2037	N.B.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)												
AESI: Febrile Neutropenie	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9996	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere AESI: Febrile Neutropenie	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9996	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
AESI: Erkrankung der Linse	N.B.	0,0626	**0,0344**	N.B.	0,2761	0,3481	**0,0201**	0,0690	0,0538	0,0543	0,2209	0,8417
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse	N.B.	0,1029	**0,0328**	N.B.	0,2788	0,3758	**0,0381**	0,0876	0,0556	0,0560	0,2839	0,8085
AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9914	0,9914	N.B.	N.B.

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Nichtschwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9923	0,9923	N.B.	N.B.
AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	N.B.	0,7582	0,5287	N.B.	0,0512	**0,0367**	0,4786	0,1517	**0,0439**	0,0552	0,7132	0,4047
Nichtschwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	N.B.	0,7395	0,7629	N.B.	0,2697	0,3308	0,7000	0,1137	0,1791	0,2298	0,5644	0,6601
Schwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	N.B.	0,4188	0,3672	N.B.	N.B.	0,9882	0,4912	0,1681	0,9881	0,9879	0,8744	N.B.

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; N.B.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PALOMA-2)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
UE aller Grade (≥10% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamt	0,9015	0,7880	0,1096	0,9358	0,1143	0,9045	0,4460	0,3981	0,9158	0,8838	0,4080	0,4437
Ermüdung	0,6202	0,8393	0,7602	0,7177	0,0709	0,6254	0,4700	0,4831	0,4145	0,2997	0,5128	0,8994
Schleimhautent-zündung	0,9922	0,4724	0,9902	0,3676	0,4596	0,3077	0,9851	0,9401	0,5075	0,4154	0,4624	0,3874
Augenerkrankungen												
Gesamt	0,9565	0,9732	0,3710	0,3864	0,7899	0,2714	**0,0167**	**0,0367**	0,9338	0,8392	0,3016	0,6525
Tränensekretion verstärkt	1,0000	0,9875	0,8246	0,9999	0,9224	0,9861	0,8829	0,9691	0,9875	0,9869	0,9595	1,0000
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Schmerzen im Oropharynx	0,3370	0,7396	0,3757	0,7426	0,9211	0,9469	0,5102	0,5294	0,0586	0,0624	0,8420	0,8364
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes												
Gesamt	0,1152	**0,0082**	0,3041	0,1050	0,4717	0,4263	0,8206	0,3820	0,4680	0,7630	0,4765	0,1148
Alopezie	0,3274	0,0893	0,8857	0,2378	0,5117	0,6556	0,1848	0,7395	0,2596	0,3564	0,9753	0,9970

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Trockene Haut	0,8164	**0,0071**	0,3906	0,4341	0,1208	0,4975	0,9243	0,8027	0,8341	0,3868	0,8912	0,9177
Pruritus	0,9623	0,5264	0,7807	0,5808	0,7499	0,5387	0,2071	0,1446	0,8553	0,7159	0,0543	0,5502
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	0,6225	0,2082	**0,0396**	0,3457	0,9478	0,8014	0,5465	0,0655	0,6556	0,8338	0,3304	0,1417
Anämie	0,6407	0,4059	**0,0183**	0,2551	0,6860	0,4884	0,9061	0,5012	0,7541	0,8504	0,6236	0,6167
Leukopenie	1,0000	0,8133	0,9810	0,9997	0,9994	0,9777	0,9996	0,9994	0,9785	0,9778	0,9266	0,9999
Neutropenie	0,8917	0,7344	0,9659	0,2570	0,9742	0,9398	0,5110	0,2969	0,6156	0,5484	0,0784	**0,0493**
Thrombozytopenie	1,0000	0,5961	0,5166	0,9959	0,9495	0,4120	0,8270	0,3322	0,6765	0,6821	0,3122	0,7104
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Gesamt	0,4767	0,2279	0,2498	0,1934	0,5546	0,6788	0,1299	0,7211	0,8450	0,9311	0,8448	0,7569
Übelkeit	0,6836	0,4859	0,8776	0,0760	0,1686	0,2150	0,1844	0,9849	0,7483	0,9917	0,6152	0,5349
Stomatitis	0,8789	0,6536	0,1705	0,7524	0,9449	0,8410	0,6286	0,4682	0,7963	0,7688	0,1758	0,8482
Abdominalschmerz	0,8441	0,9705	0,0979	0,9997	0,7910	0,6809	0,4894	0,4948	0,9818	0,6109	0,0653	0,1352
Erkrankungen des Nervensystems												
Dysgeusie	1,0000	0,4683	0,4307	0,2875	0,6624	0,3724	0,8463	0,2792	0,7973	0,8273	0,2349	0,5209
Hypoästhesie	0,7283	0,9877	0,9910	0,9999	0,7726	0,6741	0,9569	0,4157	0,9631	0,9847	0,3745	0,9999

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Gefäßerkrankungen												
Gesamt	0,4223	0,9973	0,3925	0,3254	**0,0141**	0,1883	0,4092	0,4085	0,1456	0,1781	0,3747	0,6497
Hitzewallung	0,1943	0,7252	0,9485	0,3782	**0,0142**	**0,0168**	0,5573	0,6832	0,1781	0,2697	0,6928	0,9664
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gesamt	0,1269	0,8534	0,2114	0,6003	0,4986	0,9906	0,6567	0,9208	0,9391	0,6657	0,3111	0,8219
Oraler Herpes	0,7529	0,6346	0,7528	0,9857	0,9814	0,5644	0,9998	0,9866	0,9864	0,9858	0,3833	0,5401
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Appetit vermindert	0,4555	0,8791	**0,0167**	0,7509	0,9160	0,6628	0,5762	0,1196	0,7719	0,8801	0,2847	0,7153
Hyperglykämie	1,0000	0,1965	0,9992	0,4880	N.B.	0,5568	N.B.	0,0897	0,3833	0,3795	0,1858	N.B.
Untersuchungen												
Gesamt	0,4251	0,0576	0,3926	0,1657	0,1702	0,1583	0,5191	0,2180	0,1070	0,1115	0,4493	0,1360
Leukozytenzahl erniedrigt	0,8339	0,5639	0,5982	0,4578	0,4621	0,2134	0,9899	0,5046	0,9794	0,9788	0,8125	0,8073
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,9427	0,4952	0,1279	0,9409	0,9625	0,3841	0,9482	0,4881	0,9354	0,9897	0,9493	0,1854
Thrombozytenzahl vermindert	1,0000	0,9868	0,9890	0,9999	0,9999	0,9864	0,9999	0,9877	0,9875	0,9871	0,9877	0,9999

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Alaninaminotrans-ferase erhöht	1,0000	0,1304	0,9973	0,4362	0,6219	0,9891	0,0683	0,9119	0,4130	0,5011	0,9137	0,9909
Schwere UE von CTCAE-Grad ≥3 (≥5% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamt	1,0000	0,3413	0,4665	0,3511	0,9438	0,5917	0,9624	0,4822	0,3018	0,3117	0,8490	0,6857
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	0,1223	0,4672	0,6564	0,4677	0,4812	0,2144	0,7582	0,3595	0,9632	0,9750	0,2677	0,8092
Anämie	0,3278	0,9224	0,4487	0,6539	0,2625	0,9853	0,1724	0,2385	0,9866	0,9861	0,2672	N.B.
Neutropenie	0,7862	0,8471	0,9724	0,6735	0,8778	0,9276	0,9991	0,9691	0,9690	0,9679	0,9665	0,8920
Untersuchungen												
Gesamt	0,9518	0,6551	0,2097	0,1590	0,7341	0,4578	0,9216	0,8636	0,8353	0,8973	0,8738	0,4293
Neutrophilenzahl erniedrigt	1,0000	0,9827	0,9845	0,9997	0,9997	0,9829	0,9996	0,9808	0,9849	0,9851	0,9830	1,0000

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N.B.: nicht berechenbar; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
UE aller Grade (≥10% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Fieber	N.B.	0,4424	0,4176	0,6188	0,9013	0,5413	0,9490	0,7585	0,8773	0,8569	0,5985	0,5955
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Schmerzen im Oropharynx	N.B.	N.B.	0,9997	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9940	0,9944	N.B.	N.B.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	N.B.	0,5758	0,9308	0,3477	0,8867	0,2338	0,9196	0,4382	0,5203	0,5654	0,9896	0,4935
Anämie	N.B.	0,7211	0,4446	0,1147	0,8682	0,3945	0,7379	0,7322	0,8539	0,9638	0,3225	0,8507
Leukopenie	N.B.	**0,0357**	0,9841	**0,0212**	0,4311	0,6819	0,9821	0,2875	0,9873	0,9876	0,2114	0,9367
Neutropenie	N.B.	0,2126	0,5870	0,8276	0,8531	0,2554	0,4327	0,1639	0,5367	0,5082	0,4807	0,8169
Untersuchungen												
Gesamt	N.B.	0,1877	**0,0310**	0,9200	0,0808	0,5141	0,4947	0,8238	0,0897	0,1762	0,1080	0,7184
Hämoglobin erniedrigt	N.B.	0,5313	0,9995	0,9994	0,6145	0,3094	N.B.	0,5243	0,9923	0,9923	0,9277	N.B.

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Neutrophilenzahl erniedrigt	N.B.	0,1610	0,9737	0,9790	0,2693	0,7726	0,6344	0,8343	0,7420	0,6586	0,1579	0,3526
Thrombozytenzahl vermindert	N.B.	0,9318	0,6817	0,1104	0,5086	0,7155	0,5391	0,1246	0,9871	0,9809	0,0711	0,9905
Leukozytenzahl erniedrigt	N.B.	0,4840	0,2965	0,9801	0,8095	0,4266	0,6548	0,3643	0,6090	0,6463	0,3090	0,0526
Erythrozytenzahl erniedrigt	N.B.	N.B.	0,9930	0,9996	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9944	0,9944	N.B.	N.B.
Kreatinin im Blut erhöht	N.B.	N.B.	N.B.	0,9944	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9996	0,9996	N.B.	N.B.
Schwere UE von CTCAE-Grad ≥3 (≥5% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamt	N.B.	N.B.	0,9997	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9996	0,9996	0,9996	N.B.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	N.B.	0,5149	0,3775	0,8721	0,7760	0,4211	0,9942	0,7315	0,3589	0,3871	0,9858	0,9910
Untersuchungen												
Gesamt	N.B.	0,6222	0,8304	0,8659	0,4024	0,4547	0,7020	0,7571	0,3654	0,4222	0,8083	0,6457

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Neutrophilenzahl erniedrigt	N.B.	0,9793	0,9828	0,9864	0,7744	0,9800	0,9665	0,9814	0,9810	0,9816	0,9854	0,3351
Leukozytenzahl erniedrigt	N.B.	0,9863	0,9875	0,9886	0,9999	0,9856	0,9999	0,9865	0,9868	0,9869	0,9894	0,9932

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N.B.: nicht berechenbar; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
UE aller Grade (≥10% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamt	N.B.	0,7277	0,2905	N.B.	0,2114	0,8544	0,7229	0,6740	0,4072	0,4828	0,9151	0,3662
Ermüdung	N.B.	0,9141	0,7898	N.B.	0,1717	0,5007	0,2503	0,5749	0,2677	0,2162	0,9213	0,9483
Schleimhautent-zündung	N.B.	0,5482	0,8062	N.B.	0,5568	0,4151	0,8269	0,7159	0,5309	0,4599	0,1989	0,1876
Fieber	N.B.	0,2400	0,8798	N.B.	0,6208	0,8980	0,4874	0,9672	0,9714	0,8245	0,8181	0,8018
Augenerkrankungen												
Gesamt	N.B.	0,5577	0,1438	N.B.	0,8953	0,2647	**0,0017**	**0,0449**	0,5584	0,8485	0,1593	0,5851
Tränensekretion verstärkt	N.B.	0,9871	0,7935	N.B.	0,9721	0,9858	0,9593	0,8922	0,9869	0,9866	0,8724	0,9999
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Schmerzen im Oropharynx	N.B.	0,4979	0,3965	N.B.	0,6730	0,9703	0,3625	0,7992	0,1500	0,1132	0,4506	0,7442
Pleuraerguss	N.B.	0,9519	0,7123	N.B.	0,4227	0,7609	N.B.	0,8505	0,9905	0,9905	0,4958	N.B.

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes												
Gesamt	N.B.	0,1894	0,3693	N.B.	0,2764	0,2224	0,4358	0,1894	0,1117	0,3356	0,3032	0,0791
Alopezie	N.B.	0,5477	0,6412	N.B.	0,9204	0,7139	0,1030	0,8077	0,1245	0,2597	0,5461	0,9222
Trockene Haut	N.B.	**0,0108**	0,4118	N.B.	0,1430	0,3964	0,7691	0,6913	0,8601	0,3501	0,7275	0,9283
Hyperhidrosis	N.B.	N.B.	0,9931	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9920	0,9922	0,9922	N.B.	N.B.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	N.B.	0,6772	0,0512	N.B.	0,9444	0,6761	0,5461	0,0573	0,8314	0,7273	0,3878	0,1942
Anämie	N.B.	0,7001	0,0668	N.B.	0,9002	0,2286	0,8910	0,8146	0,8002	0,7822	0,6562	0,8117
Leukopenie	N.B.	**0,0301**	0,9771	N.B.	0,4263	0,4262	0,4778	0,2794	0,9698	0,9696	0,8894	0,9998
Neutropenie	N.B.	0,2739	**0,0458**	N.B.	0,9012	0,5442	0,4072	0,0972	0,3231	0,2769	0,1823	0,1500
Thrombozytopenie	N.B.	0,4694	0,8436	N.B.	0,9231	0,3288	0,9699	0,4532	0,6273	0,6737	0,6499	0,9819
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Gesamt	N.B.	0,2602	0,2486	N.B.	0,8389	0,8780	0,0640	0,3385	0,8791	0,9973	0,5353	0,6650
Stomatitis	N.B.	0,9738	0,1282	N.B.	0,5863	0,8136	0,2930	0,5814	0,6001	0,9887	0,5687	0,8420
Erkrankungen des Nervensystems												
Dysgeusie	N.B.	0,5616	0,3492	N.B.	0,3880	0,2885	0,5654	0,2543	0,9621	0,9633	0,2617	0,5831

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Gefäßerkrankungen												
Gesamt	N.B.	0,1906	0,5296	N.B.	**0,0436**	0,3202	0,1194	0,2563	0,2048	0,2667	0,0820	0,8713
Hitzewallung	N.B.	0,3131	0,8016	N.B.	**0,0269**	**0,0499**	0,1819	0,3929	0,1655	0,2819	0,1449	0,9663
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gesamt	N.B.	0,2255	0,0782	N.B.	0,1909	0,4747	0,4607	0,8867	0,8161	0,6982	0,1168	0,9468
Oraler Herpes	N.B.	0,6947	0,7398	N.B.	0,9672	0,6006	0,9998	0,9863	0,9859	0,9858	0,4881	0,4411
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Appetit vermindert	N.B.	0,5260	**0,0013**	N.B.	0,5596	0,3211	0,5012	0,4131	0,2872	0,5108	0,9850	0,7178
Hyperkalzämie	N.B.	0,3894	0,7511	N.B.	0,5599	0,9933	0,6117	0,5572	0,9886	0,4749	0,8792	N.B.
Untersuchungen												
Gesamt	N.B.	0,5608	0,1201	N.B.	0,2732	0,1906	0,9540	0,8672	**0,0317**	**0,0479**	0,3260	0,1025
Kreatinin im Blut erhöht	N.B.	0,1841	0,4589	N.B.	0,9025	0,2704	0,1877	**0,0318**	0,6772	0,6826	**0,0181**	0,9515
Glykolisiertes Hämoglobin erhöht	N.B.	0,3818	0,2074	N.B.	0,2364	0,3840	N.B.	0,6013	0,9889	0,9889	0,9670	N.B.
Hämoglobin erniedrigt	N.B.	0,4922	0,9906	N.B.	0,8788	0,3620	0,9756	0,5384	0,9879	0,9878	0,8173	1,0000

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Neutrophilenzahl erniedrigt	N.B.	0,1597	0,0505	N.B.	0,4513	0,8785	0,6679	0,5002	0,5870	0,5495	0,2602	0,3791
Thrombozytenzahl vermindert	N.B.	0,5004	0,4544	N.B.	0,3322	0,3884	0,9605	0,2376	0,9760	0,9759	0,0698	0,9998
Leukozytenzahl erniedrigt	N.B.	0,9578	0,3881	N.B.	0,7830	0,2178	0,7607	0,7037	0,8261	0,8103	0,5234	0,4247
Erythrozytenzahl erniedrigt	N.B.	N.B.	0,9934	N.B.	0,4205	N.B.	N.B.	N.B.	0,9908	0,9908	N.B.	N.B.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Gesamt	N.B.	0,7453	0,1553	N.B.	0,3856	0,7511	0,1540	0,3243	0,8979	0,9435	0,4848	**0,0418**
Schwere UE von CTCAE-Grad ≥3 (≥5% Inzidenz)												
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamt	N.B.	0,1762	0,4178	N.B.	0,8547	0,5040	0,9936	0,2788	0,4673	0,4667	0,9293	0,9377
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamt	N.B.	0,3274	0,9827	N.B.	0,2339	0,5425	0,7295	0,3595	0,4697	0,4236	0,1988	0,7945
Anämie	N.B.	0,8239	0,5380	N.B.	0,1887	0,1687	0,1507	0,1540	0,8127	0,6194	0,1104	0,9999
Neutropenie	N.B.	0,9271	0,9735	N.B.	0,9022	0,9899	0,9989	0,9666	0,9669	0,9664	0,9677	0,7675

Endpunkt	Ethnie	ECOG-PS	Alter	Region	Anzahl der Metastasierungsorte	Viszerale Metastasen	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn	Messbare Krankheit	Vorangegangene Chemotherapie	Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene)
Untersuchungen												
Gesamt	N.B.	0,5541	0,4694	N.B.	0,6423	0,3324	0,6116	0,6275	0,5553	0,5829	0,6649	0,5386
Alaninaminotransferase erhöht	N.B.	0,9891	0,9864	N.B.	0,9999	0,9892	0,9999	0,9908	0,9905	0,9905	0,9901	1,0000
Neutrophilenzahl erniedrigt	N.B.	0,6037	0,9799	N.B.	0,9208	0,5521	0,8697	0,8617	0,6106	0,5923	0,9243	0,8372
Leukozytenzahl erniedrigt	N.B.	0,9807	0,9864	N.B.	0,9998	0,9803	0,9996	0,9819	0,9815	0,9813	0,9837	0,9999
Thrombozytenzahl vermindert	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9929	0,9929	N.B.	N.B.

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N.B.: nicht berechenbar; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Es werden im Folgenden alle Subgruppen dargestellt, bei denen der p-Wert aus dem Interaktionstest signifikant ist. Dies wird als mögliche Effektmodifikation betrachtet, die anschließend diskutiert und deren Relevanz für die Nutzenbewertung bewertet wird.

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

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für das Gesamtüberleben aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Gesamtüberleben					
Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0263					
0	154/257 (59,9)	58,2 [52,1; 66,0]	46/102 (45,1)	85,9 [53,8; NE]	1,30 [0,93; 1,80]; 0,1207
1/2	119/187 (63,6)	47,3 [41,3; 60,8]	86/120 (71,7)	38,8 [32,2; 49,8]	0,81 [0,61; 1,07]; 0,1300

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Effektmodifikation nach Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation – Interaktions-p-Wert: 0,0484					
hormonelle Therapie	154/253 (60,9)	53,3 [48,1; 63,5]	84/127 (66,1)	44,8 [34,3; 53,4]	0,79 [0,61; 1,04]; 0,0886
keine hormonelle Therapie	119/191 (62,3)	55,1 [47,3; 69,1]	48/95 (50,5)	60,4 [49,8; 93,8]	1,22 [0,87; 1,70]; 0,2468

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Subgruppenanalysen ECOG-PS (0, 1/2) und Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie, keine hormonelle Therapie) ergeben sich hinsichtlich des Gesamtüberleben Effektmodifikationen ($p = 0,0263$ bzw. $p = 0,0484$). In keiner der Kategorien bestehen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Die Effektmodifikationen werden daher als nicht relevant erachtet.

In der Studie PALOMA-4 bestehen keine signifikanten Effektmodifikationen.

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für das Gesamtüberleben aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Gesamtüberleben					
Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0258					
0	190/341 (55,7)	57,3 [51,7; 63,8]	80/183 (43,7)	81,0 [54,5; 93,8]	1,24 [0,95; 1,62]; 0,1156 Interaktionstest: NE
1/2	162/272 (59,6)	47,3 [41,9; 55,9]	138/210 (65,7)	40,5 [33,5; 47,7]	0,82 [0,65; 1,03]; 0,0838 Interaktionstest: NE

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121) a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Der p-Wert des Interaktionsterms ist für den Endpunkt Gesamtüberleben und das Merkmal ECOG-PS (0, 1/ 2) in der Meta-Analyse signifikant (p = 0,0258). In keiner der Kategorien bestehen statistisch signifikante Behandlungseffekte. Die Effektmodifikation wird daher als nicht relevant erachtet.

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)					
Effektmodifikation nach Messbare Krankheit – Interaktions-p-Wert: 0,0487					
ja	196/338 (58,0)	23,7 [19,4; 27,6]	123/171 (71,9)	14,5 [12,3; 18,5]	0,63 [0,50; 0,79]; < 0,0001
nein	49/106 (46,2)	36,2 [27,6; NE]	37/51 (72,5)	16,5 [8,3; 19,6]	0,39 [0,25; 0,60]; < 0,0001
Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108) a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Für die Subgruppenanalyse Messbare Krankheit (ja, nein) ergibt sich für PFS eine Effektmodifikation (p = 0,0487). In beiden Kategorien bestehen statistisch signifikante

Behandlungsunterschiede zugunsten von Palbociclib + Letrozol. Da die Effekte gleichgerichtet sind, wird die mögliche Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Studie PALOMA-4, sowie in der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 bestehen keine signifikanten Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Subgruppenanalysen

In der Studie PALOMA-2, PALOMA-4, sowie in der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 bestehen keine signifikanten Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.4 Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Effektmodifikation nach Anzahl der Metastasierungsorte – Interaktions-p-Wert: 0,0151					
1	31/50 (62,0)	11,5 [5,6; 29,6]	23/50 (46,0)	25,2 [5,6; NE]	1,21 [0,71; 2,08]; 0,4646
2	13/35 (37,1)	NE [3,1; NE]	25/38 (65,8)	3,2 [1,0; 17,0]	0,44 [0,22; 0,86]; 0,0122
≥ 3	38/81 (46,9)	15,7 [9,9; NE]	30/83 (36,1)	NE [10,3; NE]	1,19 [0,74; 1,93]; 0,4568

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskale

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um 10 Punkte ergibt sich in der Subgruppenanalysen Anzahl der Metastasierungsorte (1, 2, ≥ 3) eine Effektmodifikation (p = 0,0151). Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe

Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Studie PALOMA-2 und in der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 bestehen keine signifikanten Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%					
Effektmodifikation nach Ethnie – Interaktions-p-Wert: 0,0014					
Weiß	98/339 (28,9)	NE [NE; NE]	40/168 (23,8)	NE [35,3; NE]	1,02 [0,70; 1,47]; 0,9186
Asiatisch	11/65 (16,9)	NE [NE; NE]	14/30 (46,7)	37,2 [3,7; 37,5]	0,27 [0,12; 0,59]; 0,0005
Schwarz	2/8 (25,0)	NE [1,8; NE]	1/3 (33,3)	NE [0,9; NE]	0,60 [0,05; 6,68]; 0,6376
Andere	16/27 (59,3)	18,8 [8,6; 22,1]	4/17 (23,5)	NE [33,3; NE]	3,17 [1,05; 9,54]; 0,0302
Effektmodifikation nach Region – Interaktions-p-Wert: 0,0247					
Nordamerika	50/166 (30,1)	NE [36,6; NE]	19/97 (19,6)	NE [NE; NE]	1,30 [0,77; 2,21]; 0,3251
Europa	65/209 (31,1)	NE [35,4; NE]	28/93 (30,1)	NE [32,1; NE]	0,88 [0,56; 1,37]; 0,5757
Asien/Pazifik	12/64 (18,8)	NE [NE; NE]	12/28 (42,9)	37,2 [3,8; 37,5]	0,36 [0,16; 0,81]; 0,0100

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
Effektmodifikation nach Ethnie – Interaktions-p-Wert: 0,0040					
Weiß	223/339 (65,8)	5,7 [4,2; 9,7]	90/168 (53,6)	9,4 [5,6; 16,8]	1,22 [0,95; 1,55]; 0,1100
Asiatisch	44/65 (67,7)	4,0 [1,9; 8,6]	23/30 (76,7)	2,8 [1,0; 7,4]	0,64 [0,38; 1,08]; 0,0971
Schwarz	5/8 (62,5)	4,8 [0,9; NE]	2/3 (66,7)	3,7 [0,9; NE]	0,94 [0,18; 4,88]; 0,9557
Andere	22/27 (81,5)	3,7 [1,0; 5,6]	7/17 (41,2)	33,2 [1,9; NE]	4,30 [1,69; 10,90]; 0,0009
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%					
Effektmodifikation nach Anzahl der Metastasierungsorte – Interaktions-p-Wert: 0,0228					
1	66/137 (48,2)	26,3 [13,1; NE]	24/65 (36,9)	32,1 [16,6; NE]	1,17 [0,73; 1,87]; 0,5120
2	37/116 (31,9)	42,6 [42,6; NE]	29/52 (55,8)	16,5 [5,5; 34,1]	0,48 [0,30; 0,79]; 0,0031
≥ 3	73/186 (39,2)	NE [20,9; NE]	36/101 (35,6)	31,5 [22,2; NE]	0,98 [0,66; 1,47]; 0,9379
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%					
Effektmodifikation nach Alter – Interaktions-p-Wert: 0,0296					
< 65 Jahre	97/260 (37,3)	36,9 [26,2; NE]	56/137 (40,9)	26,0 [18,4; NE]	0,74 [0,53; 1,02]; 0,0691
≥ 65 Jahre	81/179 (45,3)	26,2 [16,1; NE]	25/81 (30,9)	NE [20,4; NE]	1,37 [0,88; 2,15]; 0,1567

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

BCS: Breast Cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesamtscore des FACT-G um 15 % ergeben sich in den Subgruppenanalysen Ethnie (Weiß, Asiatisch, Schwarz, Andere) und

Region (Nordamerika, Europa, Asien/ Pazifik) Effektmodifikationen (p = 0,0014 bzw. p = 0,0247). Für die Subgruppenanalyse Ethnie besteht in den Kategorien Andere und Asiatisch ein signifikanter Behandlungsunterschied. In der Subgruppenanalyse Region besteht in der Kategorie Asien/ Pazifik ein signifikanter Behandlungsunterschied. Auf Basis der geringen Patientenzahlen in diesen Subgruppen wird die mögliche Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung des BCS um 2 Punkte zeigt einen signifikanten p-Wert (p = 0,0040) für die Subgruppe Ethnie. Lediglich in der Kategorie Andere besteht ein signifikanter Behandlungsunterschied. Auf Basis der geringen Patientenzahlen in dieser Subgruppe wird die mögliche Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung des Emotionalen Wohlbefinden um 15 % zeigt einen signifikanten p-Wert (p = 0,0228) für die Subgruppe Anzahl der Metastasierungsorte (1, 2, ≥ 3). Lediglich in der Kategorie 2 besteht ein signifikanter Behandlungsunterschied. Auf Basis der geringen Patientenzahlen in dieser Subgruppe wird die mögliche Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung für Funktionales Wohlbefinden um 15 % zeigt einen signifikanten p-Wert (p = 0,0296) für die Subgruppe Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre). In keiner der Kategorien besteht ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Die Effektmodifikation wird daher als nicht relevant erachtet.

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2)

Ausprägung	Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
		N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Emotionales Wohlbefinden							
Effektmodifikation nach Anzahl der Metastasierungsorte – Interaktions-p-Wert: 0,0431							
1	Palbociclib+Letrozol	137	16,3±4,45	137	0,2±0,27	-0,50 [-1,46; 0,47] p = 0,313	-0,15 [-0,45; 0,14] p = 0,307
	Placebo+Letrozol	64	15,7±5,36	64	0,7±0,41		
2	Palbociclib+Letrozol	115	15,8±4,64	115	0,6±0,32	1,42 [0,25; 2,58] p = 0,017	0,40 [0,07; 0,73] p = 0,017
	Placebo+Letrozol	52	17,3±3,94	52	-0,8±0,50		
≥ 3	Palbociclib+Letrozol	184	16,6±4,84	184	0,8±0,26	0,06 [-0,81; 0,93] p = 0,891	0,02 [-0,23; 0,26] p = 0,890
	Placebo+Letrozol	101	16,8±4,59	101	0,7±0,36		

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

KI: Konfidenzintervall; MMMR: Mixed effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl der Patientinnen; SD: Standardabweichung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasierungesorte (1, 2, ≥ 3) ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich Emotionales Wohlbefinden (p = 0,0431). Für die Patientinnen mit 2 Metastasierungsorten zeigt die Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Da das 95%-KI zu Hedges' g jedoch den Wert 0, 2 einschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. Für die beiden anderen Kategorien besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation wird daher als nicht relevant erachtet.

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
Effektmodifikation nach Viszerale Metastasen – Interaktions-p-Wert: 0,0052					
viszeral	50/93 (53,8)	9,2 [5,8; 16,6]	60/96 (62,5)	5,5 [1,9; 13,0]	0,72 [0,49; 1,04]; 0,0821
nicht-viszeral	54/73 (74,0)	5,7 [1,9; 9,6]	35/75 (46,7)	13,2 [5,7; NE]	1,62 [1,06; 2,48]; 0,0241
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%					
Effektmodifikation nach Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,0466					
≤ 12 Monate	25/54 (46,3)	19,9 [8,6; NE]	15/54 (27,8)	52,8 [14,9; 52,8]	1,56 [0,82; 2,96]; 0,1684
> 12 Monate	17/78 (21,8)	NE [NE; NE]	27/85 (31,8)	NE [18,8; NE]	0,54 [0,29; 0,99]; 0,0443
de novo metastasiert	11/34 (32,4)	NE [13,7; NE]	6/32 (18,8)	NE [25,9; NE]	1,23 [0,45; 3,34]; 0,6829
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
Effektmodifikation nach Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn – Interaktions-p-Wert: 0,0301					
ja	14/25 (56,0)	18,6 [7,8; NE]	22/31 (71,0)	1,9 [1,8; 16,8]	0,53 [0,27; 1,04]; 0,0627
nein	98/141 (69,5)	5,9 [4,1; 9,2]	83/140 (59,3)	9,3 [7,4; 12,9]	1,16 [0,86; 1,55]; 0,3258

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
Effektmodifikation nach Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn – Interaktions-p-Wert: 0,0081					
ja	15/25 (60,0)	17,0 [2,1; 30,8]	25/31 (80,6)	1,0 [1,0; 2,9]	0,42 [0,22; 0,81]; 0,0107
nein	110/141 (78,0)	1,9 [1,9; 3,7]	106/140 (75,7)	2,8 [1,9; 5,5]	1,01 [0,77; 1,32]; 0,9554
Effektmodifikation nach Messbare Krankheit – Interaktions-p-Wert: 0,0080					
ja	111/143 (77,6)	1,9 [1,8; 3,7]	108/142 (76,1)	2,8 [1,9; 3,7]	1,01 [0,77; 1,31]; 0,9620
nein	14/23 (60,9)	17,0 [5,6; 30,8]	23/29 (79,3)	1,0 [1,0; 2,9]	0,41 [0,21; 0,81]; 0,0112
Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%					
Effektmodifikation nach Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation – Interaktions-p-Wert: 0,0475					
hormonelle Therapie	46/100 (46,0)	27,9 [8,8; NE]	54/104 (51,9)	13,1 [7,4; 33,2]	0,76 [0,51; 1,13]; 0,1788
keine hormonelle Therapie	46/66 (69,7)	7,6 [5,6; 19,7]	32/67 (47,8)	17,5 [7,7; NE]	1,37 [0,87; 2,15]; 0,1802
Effektmodifikation nach Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn – Interaktions-p-Wert: 0,0254					
ja	10/25 (40,0)	35,7 [17,5; NE]	18/31 (58,1)	9,4 [1,9; 38,9]	0,45 [0,20; 0,98]; 0,0404
nein	82/141 (58,2)	9,9 [6,0; 23,7]	68/140 (48,6)	17,5 [9,5; 35,0]	1,15 [0,83; 1,59]; 0,3977

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

Breast Cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht

Die Subgruppenanalysen des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung des BCS um 2 Punkte bzw.15 % zeigen einen signifikanten p-Wert (p = 0,0052 bzw. p = 0,0466) für die Subgruppe Viszerale Metastasen (viszeral, nicht viszeral) bzw. Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (≤ 12 Monate, > 12 Monate,

de novo metastasiert). Lediglich in den Kategorien nicht viszeral bzw. > 12 Monate bestehen signifikante Behandlungsunterschiede. Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung des Emotionalen Wohlbefinden um 2 Punkte zeigt einen signifikanten p-Wert (p = 0,0301) für die Subgruppe Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn (ja, nein). Keine der beiden Kategorien zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung für Funktionales Wohlbefinden um 2 Punkte zeigt einen signifikanten p-Wert (p = 0,0081) für die Subgruppe Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn (ja, nein) mit einem signifikanten Behandlungsunterschied in der Kategorie ja. Für die Subgruppe Messbare Krankheit (ja, nein) ergab sich ebenfalls eine Effektmodifikation (p = 0,0080) mit einem signifikanten Behandlungsunterschied der Kategorie nein. Auf Basis der geringen Patientenzahlen in diesen Subgruppen werden die möglichen Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung des Emotionalen Wohlbefindens um 15 % zeigt einen signifikanten p-Wert (p = 0,0475) für die Subgruppe Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie, keine hormonelle Therapie). Keine der beiden Kategorien zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung des Emotionalen Wohlbefinden um 15 % zeigte einen signifikanten p-Wert (p = 0,0254) für die Subgruppe Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn (ja, nein) mit einem signifikanten Behandlungsunterschied der Kategorie ja. Auf Basis der geringen Patientenzahl in dieser Subgruppe wird die mögliche Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-4)

Ausprägung	Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
		N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
FACT-B Gesamtscore							
Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0190							
0	Palbociclib+Letrozol	82	106,7±20,90	82	-0,9±1,93	4,86 [-0,57; 10,29] p = 0,079	0,27 [-0,03; 0,58] p = 0,082
	Placebo+Letrozol	81	108,8±17,62	81	-5,7±1,98		
1/2	Palbociclib+Letrozol	84	107,2±18,22	84	-1,8±1,49	-3,35 [-7,55; 0,85] p = 0,118	-0,24 [-0,53; 0,06] p = 0,122
	Placebo+Letrozol	90	104,8±18,09	90	1,5±1,54		
FACT-G Gesamtscore							
Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0134							
0	Palbociclib+Letrozol	82	82,3±17,50	82	-0,9±1,62	5,11 [0,56; 9,66] p = 0,028	0,34 [0,03; 0,65] p = 0,029
	Placebo+Letrozol	81	85,1±14,09	81	-6,0±1,66		
1/2	Palbociclib+Letrozol	84	83,0±15,01	84	-1,7±1,27	-2,17 [-5,73; 1,38] p = 0,231	-0,18 [-0,48; 0,12] p = 0,236
	Placebo+Letrozol	90	81,1±15,19	90	0,5±1,30		
TOI							
Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0444							
0	Palbociclib+Letrozol	82	66,3±13,38	82	-0,1±1,38	3,07 [-0,80; 6,94] p = 0,120	0,24 [-0,07; 0,55] p = 0,123
	Placebo+Letrozol	81	66,5±12,02	81	-3,2±1,41		

Ausprägung	Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
		N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
1/2	Palbociclib+Letrozol	84	65,0±12,31	84	-0,2±1,02	-1,87 [-4,75; 1,00] p = 0,202	-0,19 [-0,49; 0,11] p = 0,207
	Placebo+Letrozol	90	63,7±12,35	90	1,6±1,05		
Körperliches Wohlbefinden							
Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0350							
0	Palbociclib+Letrozol	82	23,2±4,28	82	-0,1±0,54	1,51 [-0,01; 3,03] p = 0,051	0,30 [0,00; 0,61] p = 0,053
	Placebo+Letrozol	81	23,3±4,08	81	-1,6±0,55		
1/2	Palbociclib+Letrozol	84	22,4±4,40	84	0,2±0,36	-0,45 [-1,48; 0,57] p = 0,382	-0,13 [-0,43; 0,17] p = 0,387
	Placebo+Letrozol	90	22,0±4,66	90	0,6±0,38		
Funktionales Wohlbefinden							
Effektmodifikation nach Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn – Interaktions-p-Wert: 0,0451							
ja	Palbociclib+Letrozol	25	18,2±7,05	25	1,9±0,80	2,76 [0,57; 4,95] p = 0,014	0,65 [0,11; 1,19] p = 0,018
	Placebo+Letrozol	31	18,6±6,32	31	-0,9±0,78		
nein	Palbociclib+Letrozol	141	18,6±6,52	141	-0,4±0,42	0,22 [-0,95; 1,40] p = 0,709	0,04 [-0,19; 0,28] p = 0,710
	Placebo+Letrozol	140	18,8±6,26	140	-0,7±0,43		

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG-PS (0, 1/ 2) ergaben sich Belege für Effektmodifikationen hinsichtlich des FACT-B Gesamtscore (p = 0,0190), des TOI (p = 0,0444) und für Körperliches Wohlbefinden (p = 0,0350). Für die jweiligen Kategorien bestanden keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Die Effektmodifikationen werden daher als nicht relevant erachtet.

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG-PS (0, 1/ 2) ergab sich ein Beleg für Effektmodifikation hinsichtlich des FACT-G-Gesamtscore (p = 0,0134). Für die Kategorie 0 zeigte die Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Da das 95%-KI zu Hedges' g jedoch den Wert 0,2 einschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. Für die andere Subgruppe bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation wird daher als nicht relevant erachtet.

Für die Subgruppenanalyse Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn (ja, nein) ergab sich ein Beleg für Effektmodifikation hinsichtlich Funktionales Wohlbefinden (p = 0,0451). Für die Kategorie ja zeigte die Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungunterschied. Da das 95%-KI zu Hedges' g jedoch den Wert 0,2 einschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. Für die andere Subgruppe bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation wird daher als nicht relevant erachtet.

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
Effektmodifikation nach Viszerale Metastasen – Interaktions-p-Wert: 0,0356					
viszeral	182/310 (58,7)	7,6 [5,6; 11,1]	116/203 (57,1)	5,7 [3,7; 13,0]	0,96 [0,76; 1,21]; 0,7435 Interaktionstest: NE
nicht-viszeral	216/295 (73,2)	5,5 [3,7; 5,8]	101/186 (54,3)	11,0 [5,6; 20,0]	1,35 [1,06; 1,71]; 0,0130 Interaktionstest: NE

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%					
Effektmodifikation nach Anzahl der Metastasierungsorte – Interaktions-p-Wert: 0,0051					
1	90/187 (48,1)	27,8 [14,9; 40,5]	42/115 (36,5)	NE [16,7; NE]	1,15 [0,79; 1,67]; 0,4500 Interaktionstest: NE
2	50/151 (33,1)	47,6 [42,6; NE]	49/90 (54,4)	16,5 [7,4; 34,1]	0,52 [0,35; 0,78]; 0,0014 Interaktionstest: NE
≥ 3	109/267 (40,8)	35,4 [18,7; NE]	65/184 (35,3)	26,0 [20,5; NE]	1,05 [0,77; 1,43]; 0,7755 Interaktionstest: NE

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

BCS: Breast Cancer Subscale;FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung des BCS um 2 Punkte zeigte einen signifikanten p-Wert (p = 0,0356) für die Subgruppe Viszerale Metastasen (viszeral, nicht viszeral). Lediglich in den Kategorien nicht viszeral bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung Emotionales Wohlbefinden um 15 % zeigte einen signifikanten p-Wert (p = 0,0051) für die Subgruppe Anzahl der Metastasierungsorte (1, 2, ≥ 3). Lediglich in der Kategorie 2 bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse aus MMRM für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Ausprägung	Studienarm	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung über 12 Monate	
		N	Mittelwert ± SD	Patientinnen mit Änderung	Mittlere Änderung Mittelwert ± SD	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Körperliches Wohlbefinden							
Effektmodifikation nach Alter – Interaktions-p-Wert: 0,0300							
< 65 Jahre	Palbociclib+Letrozol	412	22,2±5,16	412	-0,3±0,21	0,29 [-0,36; 0,93] p = 0,384	0,07 [-0,08; 0,22] p = 0,381
	Placebo+Letrozol	284	22,2±4,90	284	-0,6±0,26		
≥ 65 Jahre	Palbociclib+Letrozol	190	21,9±5,28	190	-0,4±0,38	-0,98 [-1,93; -0,03] p = 0,042	-0,20 [-0,44; 0,04] p = 0,101
	Placebo+Letrozol	104	21,9±5,28	104	0,6±0,42		
Soziales/ familiäres Wohlbefinden							
Effektmodifikation nach Viszerale Metastasen – Interaktions-p-Wert: 0,0329							
viszeral	Palbociclib+Letrozol	308	21,6±6,16	308	-1,2±0,26	-0,64 [-1,43; 0,15] p = 0,115	-0,14 [-0,32; 0,04] p = 0,117
	Placebo+Letrozol	203	22,5±5,27	203	-0,5±0,31		
nicht-viszeral	Palbociclib+Letrozol	293	22,8±5,75	293	-1,0±0,25	0,57 [-0,21; 1,35] p = 0,151	0,13 [-0,05; 0,32] p = 0,162
	Placebo+Letrozol	184	23,2±5,07	184	-1,6±0,31		

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Für die Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich Körperlichen Wohlbefinden (p = 0,0300). Für die Kategorie ≥ 65 Jahre zeigte die Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Da das 95%-KI zu Hedges' g jedoch den Wert -0,2 einschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. Für die andere Subgruppe bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikation wird daher als nicht relevant erachtet.

Für die Subgruppenanalyse Viszerale Metastasen (viszeral, nicht viszeral) ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich Soziales/ familiäres Wohlbefinden (p = 0,0329). Für die Subgruppen bestanden keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Die Effektmodifikationen werden daher als nicht relevant erachtet.

4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen der Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse zeigen in der Studie PALOMA-2 keine potenziellen Effektmodifikationen.

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HRa [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Nichtschwere UE (CTCAE-Grad < 3)					
Effektmodifikation nach Region – Interaktions-p-Wert: 0,0117					
China (Festland)	141/141 (100,0)	0,5 [NE; NE]	132/144 (91,7)	1,0 [0,6; 1,6]	3,80 [2,81; 5,14]; < 0,0001
Andere	27/27 (100,0)	0,5 [0,5; 0,7]	22/27 (81,5)	1,3 [0,4; 2,8]	1,66 [0,93; 2,93]; 0,0933

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die Subgruppenanalyse Region (China [Festland], Andere) ergibt sich für die Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) eine Effektmodifikation (p = 0,0117). Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie

der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
UE aller Grade					
Effektmodifikation nach Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene) – Interaktions-p-Wert: 0,0254					
Aromatase-Inhibitor	113/113 (100,0)	0,3 [0,2; 0,5]	63/65 (96,9)	0,4 [0,2; 0,6]	1,95 [1,38; 2,77]; 0,0003 Interaktionstest: NE
Anti-Östrogene	234/234 (100,0)	0,4 [0,4; 0,5]	149/164 (90,9)	0,7 [0,5; 1,0]	2,35 [1,85; 2,98]; < 0,0001 Interaktionstest: NE
Andere	4/4 (100,0)	0,5 [0,0; 0,7]	6/6 (100,0)	0,1 [0,0; 0,6]	0,45 [0,11; 1,90]; 0,2584 Interaktionstest: NE
Schwerwiegende UE (SUE)					
Effektmodifikation nach Anzahl der Metastasierungsorte – Interaktions-p-Wert: 0,0399					
1	39/189 (20,6)	NE [66,1; NE]	15/116 (12,9)	72,7 [NE; NE]	1,04 [0,57; 1,91]; 0,8984 Interaktionstest: NE
2	36/152 (23,7)	NE [79,8; NE]	19/90 (21,1)	52,8 [31,4; NE]	0,79 [0,44; 1,42]; 0,4326 Interaktionstest: NE
≥ 3	73/271 (26,9)	94,2 [53,4; NE]	20/187 (10,7)	NE [77,9; NE]	2,24 [1,36; 3,69]; 0,0012 Interaktionstest: NE

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die Subgruppenanalyse Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (AI, Anti-Östrogene, Andere) ergibt sich für die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse aller Grade eine Effektmodifikation (p = 0,0254). Die Kategorien AI und Anti-Östrogene zeigen statsitisch signifikante Behandlungsunterschiede. Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Subgruppenanalyse Anzahl der Metastasierungsorte (1, 2, ≥ 3) ergibt sich für die Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse eine Effektmodifikation (p = 0,0399). Die Kategorien ≥ 3 zeigt einen statsitisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
AESI: Erkrankung der Linse					
Effektmodifikation nach Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation – Interaktions-p-Wert: 0,0173					
hormonelle Therapie	38/253 (15,0)	NE [NE; NE]	4/127 (3,1)	NE [NE; NE]	3,64 [1,29; 10,23]; 0,0088
keine hormonelle Therapie	21/191 (11,0)	NE [92,9; NE]	11/95 (11,6)	90,5 [73,9; NE]	0,76 [0,36; 1,60]; 0,4728
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse					
Effektmodifikation nach Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation – Interaktions-p-Wert: 0,0245					
hormonelle Therapie	37/253 (14,6)	NE [NE; NE]	4/127 (3,1)	NE [NE; NE]	3,51 [1,25; 9,87]; 0,0113
keine hormonelle Therapie	20/191 (10,5)	NE [NE; NE]	10/95 (10,5)	90,5 [73,9; NE]	0,81 [0,38; 1,74]; 0,5915

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Subgruppenanalysen Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie, nicht hormonelle Therapie) ergeben sich sowohl für AESI: Erkrankung der Linse, als auch Nichtschwere ASEI: Erkrankung der Linse Effektmodifikationen (p = 0,0173 bzw. p = 0,0245). Die Kategorien hormonelle Therapie zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie PALOMA-4.

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
AESI: Erkrankung der Linse					
Effektmodifikation nach Alter – Interaktions-p-Wert: 0,0344					
< 65 Jahre	56/417 (13,4)	92,9 [92,9; NE]	17/288 (5,9)	NE [90,5; NE]	1,79 [1,03; 3,12]; 0,0356 Interaktionstest: NE
≥ 65 Jahre	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	13/105 (12,4)	NE [73,9; NE]	0,77 [0,37; 1,58]; 0,4798 Interaktionstest: NE
Effektmodifikation nach Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,0201					
≤ 12 Monate	10/144 (6,9)	NE [NE; NE]	5/98 (5,1)	NE [33,8; NE]	1,05 [0,35; 3,16]; 0,9337 Interaktionstest: NE
> 12 Monate	47/286 (16,4)	NE [92,9; NE]	10/189 (5,3)	NE [NE; NE]	2,60 [1,29; 5,22]; 0,0056 Interaktionstest: NE
de novo metastasiert	20/182 (11,0)	NE [NE; NE]	15/106 (14,2)	90,5 [73,9; NE]	0,69 [0,35; 1,36]; 0,2827 Interaktionstest: NE

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse					
Effektmodifikation nach Alter – Interaktions-p-Wert: 0,0328					
< 65 Jahre	54/417 (12,9)	NE [82,7; NE]	16/288 (5,6)	NE [90,5; NE]	1,87 [1,06; 3,30]; 0,0281 Interaktionstest: NE
≥ 65 Jahre	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	13/105 (12,4)	NE [73,9; NE]	0,76 [0,37; 1,57]; 0,4649 Interaktionstest: NE
Effektmodifikation nach Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,0381					
≤ 12 Monate	10/144 (6,9)	NE [NE; NE]	5/98 (5,1)	NE [33,8; NE]	1,05 [0,35; 3,16]; 0,9337 Interaktionstest: NE
> 12 Monate	45/286 (15,7)	NE [NE; NE]	10/189 (5,3)	NE [NE; NE]	2,52 [1,25; 5,07]; 0,0078 Interaktionstest: NE
de novo metastasiert	20/182 (11,0)	NE [NE; NE]	14/106 (13,2)	90,5 [73,9; NE]	0,72 [0,36; 1,44]; 0,3584 Interaktionstest: NE
AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung					
Effektmodifikation nach Viszerale Metastasen – Interaktions-p-Wert: 0,0367					
viszeral	20/311 (6,4)	NE [NE; NE]	17/207 (8,2)	NE [NE; NE]	0,79 [0,41; 1,53]; 0,4843 Interaktionstest: NE
nicht-viszeral	31/301 (10,3)	NE [NE; NE]	8/186 (4,3)	NE [78,4; NE]	2,62 [1,19; 5,80]; 0,0137 Interaktionstest: NE
Effektmodifikation nach Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn – Interaktions-p-Wert: 0,0439					
ja	15/129 (11,6)	NE [NE; NE]	1/79 (1,3)	NE [NE; NE]	10,29 [1,32; 80,17]; 0,0065 Interaktionstest: NE
nein	36/483 (7,5)	NE [NE; NE]	24/314 (7,6)	NE [NE; NE]	1,01 [0,60; 1,72]; 0,9597 Interaktionstest: NE

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121) a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Für die Subgruppenanalysen Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (≤ 12 Monate, > 12 Monate, de novo metastasiert) ergeben sich für AESI: Erkrankung der Linse, Effektmodifikation (p = 0,0344 bzw. p = 0,0201). Die Kategorien < 65 Jahre und > 12 Monate zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Subgruppenanalysen Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (≤ 12 Monate, > 12 Monate, de novo metastasiert) ergeben sich für Nichtschwere AESI: Erkrankung der Linse, Effektmodifikation (p = 0,0328 bzw. p = 0,0381). Die Kategorien < 65 Jahre und > 12 Monate zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Subgruppenanalysen Viszerale Metastasen (viszeral, nicht viszeral) und Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn (ja, nein) ergeben sich für AESI: Torsade de pointes/ QT-Verlängerung Effektmodifikationen (p = 0,0367 bzw. p = 0,0439). Die Kategorien nicht viszeral und ja zeigten einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem p-Wert aller häufigen UE dargestellt, die in der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zeigen. Eine Einordnung der Effektmodifikationen erfolgt nach der tabellarischen Darstellung und der zugehörigen Beschreibung.

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-2)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	
Gesamt (Augenerkrankungen): Effektmodifikation nach Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,0167					
≤ 12 Monate	19/89 (21,3)	NE [34,8; NE]	5/44 (11,4)	NE [NE; NE]	1,44 [0,53; 3,87]; 0,4688
> 12 Monate	70/207 (33,8)	51,8 [43,8; NE]	12/104 (11,5)	NE [NE; NE]	2,69 [1,46; 4,97]; 0,0010
de novo metastasiert	35/148 (23,6)	NE [79,2; NE]	20/74 (27,0)	73,9 [38,0; NE]	0,80 [0,46; 1,39]; 0,4379
Gesamt (Augenerkrankungen): Effektmodifikation nach Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation – Interaktions-p-Wert: 0,0367					
hormonelle Therapie	76/253 (30,0)	65,0 [43,8; NE]	15/127 (11,8)	NE [NE; NE]	2,20 [1,26; 3,83]; 0,0042
keine hormonelle Therapie	48/191 (25,1)	NE [60,9; NE]	22/95 (23,2)	73,9 [40,7; NE]	0,96 [0,58; 1,60]; 0,8844
Gesamt (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes): Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0082					
0	163/257 (63,4)	7,3 [5,6; 9,8]	40/102 (39,2)	74,6 [11,4; NE]	1,92 [1,36; 2,71]; 0,0002
1/2	94/187 (50,3)	15,7 [9,2; 32,9]	52/120 (43,3)	15,0 [8,3; NE]	1,00 [0,71; 1,41]; 0,9908

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	
Trockene Haut (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes): Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0071					
0	50/257 (19,5)	NE [93,5; NE]	5/102 (4,9)	NE [NE; NE]	3,73 [1,49; 9,35]; 0,0026
1/2	16/187 (8,6)	NE [NE; NE]	11/120 (9,2)	NE [NE; NE]	0,77 [0,36; 1,66]; 0,5037
Gesamt (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems): Effektmodifikation nach Alter – Interaktions-p-Wert: 0,0396					
< 65 Jahre	196/263 (74,5)	1,0 [0,9; 1,0]	27/141 (19,1)	NE [51,1; NE]	6,32 [4,22; 9,47]; < 0,0001
≥ 65 Jahre	146/181 (80,7)	1,0 [0,9; 1,9]	7/81 (8,6)	NE [NE; NE]	16,47 [7,70; 35,22]; < 0,0001
Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems): Effektmodifikation nach Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene) – Interaktions-p-Wert: 0,0493					
Anti-Östrogene	108/155 (69,7)	1,0 [0,7; 1,4]	3/75 (4,0)	NE [NE; NE]	27,18 [8,62; 85,71]; < 0,0001
Aromatase-Inhibitor	60/91 (65,9)	1,9 [0,9; 6,7]	1/45 (2,2)	NE [NE; NE]	45,13 [6,25; 325,89]; < 0,0001
Andere	3/4 (75,0)	11,1 [0,6; 21,2]	2/6 (33,3)	NE [2,8; NE]	2,18 [0,30; 15,72]; 0,4289
Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems): Effektmodifikation nach Alter – Interaktions-p-Wert: 0,0183					
≥ 65 Jahre	65/181 (35,9)	73,0 [40,8; NE]	6/81 (7,4)	NE [NE; NE]	4,95 [2,14; 11,42]; < 0,0001
< 65 Jahre	56/263 (21,3)	NE [NE; NE]	17/141 (12,1)	NE [NE; NE]	1,45 [0,84; 2,50]; 0,1833
Gesamt (Gefäßerkrankungen): Effektmodifikation nach Anzahl der Metastasierungsorte – Interaktions-p-Wert: 0,0141					
1	55/138 (39,9)	49,8 [22,2; NE]	22/66 (33,3)	80,9 [22,4; 80,9]	1,11 [0,68; 1,82]; 0,6843
2	40/117 (34,2)	NE [37,1; NE]	28/52 (53,8)	9,8 [1,2; 38,7]	0,43 [0,26; 0,71]; 0,0007

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	
≥ 3	60/189 (31,7)	NE [33,9; NE]	42/104 (40,4)	80,4 [10,9; NE]	0,62 [0,41; 0,92]; 0,0158
Hitzewallung (Gefäßerkrankungen): Effektmodifikation nach Viszerale Metastasen – Interaktions-p-Wert: 0,0168					
nicht-viszeral	67/227 (29,5)	NE [NE; NE]	35/111 (31,5)	NE [38,7; NE]	0,86 [0,57; 1,30]; 0,4780
viszeral	33/217 (15,2)	NE [NE; NE]	34/111 (30,6)	NE [NE; NE]	0,40 [0,24; 0,64]; 0,0001
Hitzewallung (Gefäßerkrankungen): Effektmodifikation nach Anzahl der Metastasierungsorte – Interaktions-p-Wert: 0,0142					
1	41/138 (29,7)	NE [NE; NE]	16/66 (24,2)	NE [NE; NE]	1,17 [0,66; 2,09]; 0,5859
2	25/117 (21,4)	NE [NE; NE]	23/52 (44,2)	38,7 [1,8; 38,7]	0,37 [0,21; 0,66]; 0,0005
≥ 3	34/189 (18,0)	NE [NE; NE]	30/104 (28,8)	NE [NE; NE]	0,52 [0,32; 0,86]; 0,0088
Appetit vermindert (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen): Effektmodifikation nach Alter – Interaktions-p-Wert: 0,0167					
< 65 Jahre	34/263 (12,9)	NE [NE; NE]	15/141 (10,6)	NE [NE; NE]	0,99 [0,54; 1,83]; 0,9711
≥ 65 Jahre	53/181 (29,3)	NE [69,5; NE]	6/81 (7,4)	NE [NE; NE]	3,74 [1,61; 8,72]; 0,0010

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA

Die Analyse der Interaktion von Behandlungseffekt mit Subgruppen für UE aller Grade (mindestens 10 % Inzidenz oder 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) ergibt signifikante p-Werte für die folgenden SOC bzw. PT:

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Gesamt):
    - ECOG-PS: In der Subgruppe der Patientinnen mit einem ECOG von 0 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib. In der Subgruppe der Patientinnen mit einem ECOG von 1 oder 2 besteht kein statisch signifikanter Behandlungseffekt.
- Trockene Haut (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)
    - ECOG-PS: In der Subgruppe der Patientinnen mit einem ECOG von 0 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib. In der Subgruppe der Patientinnen mit einem ECOG von 1 oder 2 besteht kein statisch signifikanter Behandlungseffekt.
- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt)
    - Alter: Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen < 65 Jahre als auch in der Subgruppe der Patientinnen ≥ 65 Jahre besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib
- Anämie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems):
    - Alter: Die Effekte der einzelnen Kategorien sind gleichgerichtet, jedoch nicht gleichermaßen signifikant
- Appetit vermindert (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen):
    - Alter: In der Subgruppe der Patientinnen < 65 Jahre besteht kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, in der Subgruppe der Patientinnen ≥ 65 Jahre besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib.
- SOC Gefäßerkrankungen (Gesamt):
    - Anzahl der Metastasierungsorte: Die Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.
- Hitzewallung (SOC Gefäßerkrankung):
    - Anzahl der Metastasierungsorte: Die Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.
    - Viszerale Metastasen: Die Effekte der einzelnen Kategorien sind gleichgerichtet jedoch nicht gleichermaßen signifikant.
- SOC Augenerkankung (Gesamt)
    - Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung: In der Subgruppe der Patientinnen > 12 Monate besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib. In den beiden anderen Subgruppen besteht kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.
    - Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation: In der Subgruppe der Patientinnen mit hormoneller Therapie besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib.

In der Subgruppen keine hormonelle Therapie besteht kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

- Neutropenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (AI, Anti-Östrogene): Die Effekte der Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, PALOMA-4)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	
Leukopenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems): Effektmodifikation nach Region – Interaktions-p-Wert: 0,0212					
China (Festland)	47/141 (33,3)	NE [NE; NE]	6/144 (4,2)	NE [NE; NE]	9,59 [4,10; 22,43]; < 0,0001
Andere	1/27 (3,7)	NE [NE; NE]	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	0,49 [0,04; 5,36]; 0,5470
Leukopenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems): Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0357					
0	21/83 (25,3)	NE [NE; NE]	7/81 (8,6)	NE [NE; NE]	3,33 [1,42; 7,85]; 0,0039
1/2	27/85 (31,8)	NE [NE; NE]	1/90 (1,1)	NE [NE; NE]	33,44 [4,54; 246,23]; < 0,0001
Gesamt (Untersuchungen): Effektmodifikation nach Alter – Interaktions-p-Wert: 0,0310					
< 65 Jahre	133/154 (86,4)	0,5 [0,5; 0,5]	98/147 (66,7)	4,6 [2,8; 8,3]	2,26 [1,73; 2,94]; < 0,0001
≥ 65 Jahre	13/14 (92,9)	0,5 [0,5; 0,7]	14/24 (58,3)	18,8 [6,6; NE]	12,39 [4,30; 35,75]; < 0,0001

Quellen: Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analyse der Interaktion von Behandlungseffekt mit Subgruppen für UE aller Grade (mindestens 10 % Inzidenz oder 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) ergibt signifikante p-Werte für die folgenden SOC bzw. PT:

- Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)
  - ECOG-PS: In beiden Subgruppen bestehen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib.
  - Region: Die Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.
- SOC Untersuchung (Gesamt)
  - Alter: Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen < 65 Jahre als auch in der Subgruppe der Patientinnen ≥ 65 Jahre besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib.

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4)

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	
Gesamt (Augenerkrankungen): Effektmodifikation nach Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,0017					
≤ 12 Monate	32/144 (22,2)	NE [44,5; NE]	13/98 (13,3)	44,3 [33,8; NE]	1,41 [0,73; 2,73]; 0,3065 Interaktionstest: NE
> 12 Monate	98/286 (34,3)	51,8 [41,0; NE]	31/189 (16,4)	NE [NE; NE]	2,10 [1,39; 3,16]; 0,0003 Interaktionstest: NE
de novo metastasiert	41/182 (22,5)	NE [79,2; NE]	32/106 (30,2)	73,9 [38,0; NE]	0,66 [0,42; 1,06]; 0,0825 Interaktionstest: NE
Gesamt (Augenerkrankungen): Effektmodifikation nach Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation – Interaktions-p-Wert: 0,0449					
hormonelle Therapie	103/354 (29,1)	65,0 [44,5; NE]	36/231 (15,6)	NE [NE; NE]	1,70 [1,15; 2,50]; 0,0066 Interaktionstest: NE

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	
keine hormonelle Therapie	68/258 (26,4)	NE [60,9; NE]	40/162 (24,7)	73,9 [52,1; NE]	1,00 [0,67; 1,49]; 0,9933 Interaktionstest: NE
Trockene Haut (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes): Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0108					
0	50/340 (14,7)	NE [93,5; NE]	5/183 (2,7)	NE [NE; NE]	3,73 [1,49; 9,35]; 0,0026 Interaktionstest: NE
1/2	19/272 (7,0)	NE [NE; NE]	11/210 (5,2)	NE [NE; NE]	0,98 [0,46; 2,07]; 0,9539 Interaktionstest: NE
Leukopenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems): Effektmodifikation nach ECOG-PS – Interaktions-p-Wert: 0,0301					
0	83/340 (24,4)	NE [NE; NE]	8/183 (4,4)	NE [NE; NE]	6,43 [3,09; 13,39]; < 0,0001 Interaktionstest: NE
1/2	80/272 (29,4)	NE [NE; NE]	2/210 (1,0)	NE [NE; NE]	35,04 [8,60; 142,76]; < 0,0001 Interaktionstest: NE
Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems): Effektmodifikation nach Alter – Interaktions-p-Wert: 0,0458					
< 65 Jahre	251/417 (60,2)	2,9 [1,0; 7,4]	19/288 (6,6)	NE [NE; NE]	12,57 [7,87; 20,06]; < 0,0001 Interaktionstest: NE
≥ 65 Jahre	131/195 (67,2)	3,0 [1,0; 9,2]	1/105 (1,0)	NE [NE; NE]	102,60 [14,33; 734,65]; < 0,0001 Interaktionstest: NE
Gesamt (Gefäßerkrankungen): Effektmodifikation nach Anzahl der Metastasierungsorte – Interaktions-p-Wert: 0,0436					
1	58/189 (30,7)	66,2 [49,8; NE]	26/116 (22,4)	80,9 [NE; NE]	1,05 [0,66; 1,68]; 0,8301 Interaktionstest: NE
2	42/152 (27,6)	NE [87,1; NE]	33/90 (36,7)	55,1 [22,2; 55,1]	0,42 [0,26; 0,68]; 0,0002 Interaktionstest: NE

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	
≥ 3	66/271 (24,4)	NE [NE; NE]	47/187 (25,1)	80,4 [80,4; NE]	0,65 [0,45; 0,96]; 0,0275 Interaktionstest: NE
Hitzewallung (Gefäßerkrankungen): Effektmodifikation nach Anzahl der Metastasierungsorte – Interaktions-p-Wert: 0,0269					
1	41/189 (21,7)	NE [NE; NE]	16/116 (13,8)	NE [NE; NE]	1,17 [0,66; 2,09]; 0,5859 Interaktionstest: NE
2	25/152 (16,4)	NE [NE; NE]	24/90 (26,7)	NE [38,7; NE]	0,36 [0,21; 0,65]; 0,0003 Interaktionstest: NE
≥ 3	37/271 (13,7)	NE [NE; NE]	32/187 (17,1)	NE [NE; NE]	0,56 [0,35; 0,91]; 0,0174 Interaktionstest: NE
Hitzewallung (Gefäßerkrankungen): Effektmodifikation nach Viszerale Metastasen – Interaktions-p-Wert: 0,0499					
viszeral	36/311 (11,6)	NE [NE; NE]	36/207 (17,4)	NE [NE; NE]	0,43 [0,27; 0,69]; 0,0003 Interaktionstest: NE
nicht-viszeral	67/301 (22,3)	NE [NE; NE]	36/186 (19,4)	NE [NE; NE]	0,85 [0,56; 1,27]; 0,4170 Interaktionstest: NE
Gesamt (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen): Effektmodifikation nach Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (Aromatase-Inhibitor, Anti-Östrogene) – Interaktions-p-Wert: 0,0418					
Aromatase-Inhibitor	73/113 (64,6)	7,6 [4,1; 18,3]	38/65 (58,5)	7,3 [3,6; 14,5]	0,82 [0,55; 1,22]; 0,3292 Interaktionstest: NE
Anti-Östrogene	139/234 (59,4)	9,9 [5,5; 17,0]	80/164 (48,8)	14,0 [5,8; 46,5]	0,95 [0,71; 1,25]; 0,7072 Interaktionstest: NE
Andere	1/4 (25,0)	NE [0,6; NE]	6/6 (100,0)	0,8 [0,1; 5,0]	0,14 [0,02; 1,22]; 0,0417 Interaktionstest: NE

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	
Appetit vermindert (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen): Effektmodifikation nach Alter – Interaktions-p-Wert: 0,0013					
≥ 65 Jahre	56/195 (28,7)	NE [NE; NE]	6/105 (5,7)	NE [NE; NE]	4,48 [1,91; 10,53]; 0,0002 Interaktionstest: NE
< 65 Jahre	38/417 (9,1)	NE [NE; NE]	23/288 (8,0)	NE [NE; NE]	0,82 [0,48; 1,39]; 0,4641 Interaktionstest: NE
Gesamt (Untersuchungen): Effektmodifikation nach Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn – Interaktions-p-Wert: 0,0317					
ja	91/129 (70,5)	4,9 [1,0; 11,3]	27/79 (34,2)	35,4 [21,6; NE]	3,90 [2,42; 6,29]; < 0,0001 Interaktionstest: NE
nein	307/483 (63,6)	5,5 [2,8; 9,4]	150/314 (47,8)	16,6 [13,8; 21,2]	2,13 [1,73; 2,61]; < 0,0001 Interaktionstest: NE
Gesamt (Untersuchungen): Effektmodifikation nach Messbare Krankheit – Interaktions-p-Wert: 0,0479					
ja	307/482 (63,7)	5,4 [2,7; 8,6]	149/313 (47,6)	16,6 [13,8; 21,2]	2,16 [1,76; 2,65]; < 0,0001 Interaktionstest: NE
nein	91/130 (70,0)	5,7 [1,0; 11,6]	28/80 (35,0)	35,4 [21,6; NE]	3,64 [2,28; 5,81]; < 0,0001 Interaktionstest: NE
Kreatinin im Blut erhöht (Untersuchungen): Effektmodifikation nach Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation – Interaktions-p-Wert: 0,0318					
hormonelle Therapie	26/354 (7,3)	NE [NE; NE]	2/231 (0,9)	NE [NE; NE]	6,13 [1,44; 26,19]; 0,0055 Interaktionstest: NE
keine hormonelle Therapie	17/258 (6,6)	NE [NE; NE]	8/162 (4,9)	NE [NE; NE]	1,06 [0,46; 2,49]; 0,8878 Interaktionstest: NE

Ausprägung	Palbociclib+Letrozol		Placebo+Letrozol		HR[a] [95%-KI]; p-Wert
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	
Kreatinin im Blut erhöht (Untersuchungen): Effektmodifikation nach Vorangegangene Chemotherapie – Interaktions-p-Wert: 0,0181					
ja	23/338 (6,8)	NE [NE; NE]	1/238 (0,4)	NE [NE; NE]	12,20 [1,63; 91,23]; 0,0020 Interaktionstest: NE
nein	20/274 (7,3)	NE [NE; NE]	9/155 (5,8)	NE [NE; NE]	0,99 [0,45; 2,19]; 0,9803 Interaktionstest: NE

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121)

a: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen; NE: nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analyse der Interaktion von Behandlungseffekt mit Subgruppen für UE aller Grade (mindestens 10 % Inzidenz oder 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) ergibt signifikante p-Werte für die folgenden SOC bzw. PT:

- Trockene Haut (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)
  - ECOG-PS: In der Subgruppe der Patientinnen mit einem ECOG von 0 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib. In der Subgruppe der Patientinnen mit einem ECOG von 1 oder 2 besteht kein statisch signifikanter Behandlungseffekt.
- Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems):
  - ECOG-PS: Die Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.
- Neutropenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems):
  - Alter: Die Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.
- Appetit vermindert (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen):
  - Alter: In der Subgruppe der Patientinnen < 65 Jahre besteht kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, in der Subgruppe der Patientinnen ≥ 65 Jahre besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib.

- SOC Gefäßerkrankungen (Gesamt):
    - Anzahl der Metastasierungsorte: Die Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.
- Hitzewallung (SOC Gefäßerkrankung):
    - Anzahl der Metastasierungsorte: Die Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.
    - Viszerale Metatasen: Die Effekte der einzelnen Kategorien sind gleichgerichtet, jedoch nicht gleichermaßen signifikant.
- SOC Augenerkankung (Gesamt)
    - Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung: In der Subgruppe der Patientinnen > 12 Monate besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib. In den beiden anderen Subgruppen besteht kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.
    - Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation: In der Subgruppe der Patientinnen mit hormoneller Therapie besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib. In der Subgruppen keine hormonelle Therapie besteht kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.
- Kreatinin im Blut erhöht (SOC Untersuchung)
    - Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation: Die Effekte der Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.
    - Vorangegangene Chemotherapie: In der Subgruppe der Patientinnen mit ja besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib. In der anderen Subgruppen besteht kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.
- SOC Untersuchung (Gesamt)
    - Nur Knochenmetastasen zu Studienbeginn: Die Effekte der Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.
    - Messbare Krankheit: Die Effekte der Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Gesamt)
    - Nächstgelegene vorangegangene Behandlung (AI, Anti-Östrogene): Die Effekte der Kategorien mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt sind jeweils gleichgerichtet, entsprechend der Richtung des Gesamteffekts.

Die Subgruppenanalyse der häufigen SUE nach SOC und PT und der häufigen UE mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ergeben keine potenziellen Effektmodifikationen für die Studien PALOMA-2 und PALOMA-4, sowie die Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4.

In Anbetracht der Anzahl der durchgeführten Interaktionstests bei UE nach SOC/PT zeigen sich nur wenige mögliche Effektmodifikationen. Zudem zeigen die möglichen Effekte ein uneinheitliches Bild und sind in der Gesamtbetrachtung nicht dazu geeignet, das Gesamtfazit der UE infrage zu stellen. Daher werden die möglichen Effektmodifikationen für die UE als insgesamt nicht fazitrelevant erachtet.

Die Subgruppenanalysen der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen keine potenziellen Effektmodifikationen für die Studien PALOMA-2 und PALOMA-4, sowie für die Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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).

Studie PALOMA-2:

A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study Of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for The Treatment Of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti Cancer Treatment For Advanced Disease.

Studienbericht (104-106)

Registereinträge (91-96)

Publikationen (69-84)

Zusatzanalysen (108, 121)

Studie PALOMA-4:

A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of Palbociclib (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Previously Untreated Asian Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer.

Studienbericht (107)

Registereinträge (97-100)

Zusatzanalysen (109, 121)

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***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 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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 drei 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 inAbschnitt 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 4-119: 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 4-120: 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 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-122: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> 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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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 4-123: 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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-125: 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 4-126: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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.

4.3.2.3.3.2 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.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfolgt eine Meta-Analyse mit IPD der RCT PALOMA-2 und PALOMA-4 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3). Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen der patientenrelevanten Endpunkte sind in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 in allen wesentlichen Punkten gleich (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, um die Aussagekraft gegenüber der Einzelstudien zu erhöhen. Der Interaktionstest gibt Auskunft über die statistische Homogenität (> 0,05) bzw. die statistische Heterogenität (< 0,05).

Die Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 sind nach § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie) zuzuordnen (3). Die Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 sind doppelblinde Studien, die das zu bewertende Arzneimittel Palbociclib in Kombination mit Letrozol und Letrozol auf Seiten der zVT vergleicht. Die Behandlungsdauer ist patientenindividuell. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression, zur Verschlechterung der Symptome, zu einer inakzeptablen Toxizität, zum Tod und auf Entscheidung des Arztes oder der Patientin.

Die Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 sind auf Studienebene niedrig verzerrt. Durch das randomisierte und doppelblinde Design der Studien wird bei allen Endpunkten außer dem Gesamtüberleben von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Bei dem Endpunkt Gesamtüberleben wird für die Studie PALOMA-2 von einer hohen Verzerrung ausgegangen, da es Hinweise auf informative Zensierung und nicht plausible Ergebnisse für die Subgruppen ECOG 0 und de novo metastasiert gibt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Den patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern wird durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Die Studienpopulation der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 sind sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Behandlungsrealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext liefert Abschnitt 4.3.1.2.1.

Alle im vorliegenden Nutzendossier zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind gemäß der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevant, sie wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Im Rahmen der Ergebnisbetrachtung der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 kann insgesamt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die nachfolgenden Tabelle 4-129 und Tabelle 4-130 geben einen Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol auf Endpunktebene. Hierzu wird die auf IPD basierende Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 herangezogen. Die Ergebnisse der Einzelstudien werden dargestellt, sofern die Ergebnisse der Meta-Analyse statistische Heterogenität aufweisen (vgl. Abschnitt 4.2.5.3). Im Anschluss an die Tabellen, welche Informationen über die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol sowohl in der Gesamtschau als auch auf SOC und PT-Ebene geben, erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Ableitbarkeit eines Zusatznutzens und dessen Ausmaß.

Tabelle 4-129: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Gesamtüberleben			
Meta-Analyse[1]	Gesamtüberleben	0,95 [0,80; 1,13]; 0,5889 Interaktionstest: 0,9876	Kein Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben			
Meta-Analyse[1]	Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	0,61 [0,52; 0,71]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,2666	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie			
Meta-Analyse[1]	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,73 [0,63; 0,85]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9888	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS			
Meta-Analyse[1]	EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	0,95 [0,79; 1,14]; 0,6084 Interaktionstest: 0,9886	Kein Zusatznutzen
	EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15%	0,88 [0,70; 1,10]; 0,2679 Interaktionstest: 0,2150	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B			
Meta-Analyse[1]	FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	1,10 [0,93; 1,30]; 0,2410 Interaktionstest: 0,5871	Kein Zusatznutzen
	FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	0,92 [0,71; 1,20]; 0,5542 Interaktionstest: 0,6408	
Meta-Analyse[1]	FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	1,00 [0,85; 1,17]; 0,9944 Interaktionstest: 0,8667	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥15%	0,91 [0,72; 1,15]; 0,4380 Interaktionstest: 0,8912	
Meta-Analyse[1]	Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	1,14 [0,96; 1,35]; 0,1205 Interaktionstest: 0,3713	Kein Zusatznutzen
	Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥15%	1,07 [0,84; 1,37]; 0,5817 Interaktionstest: 0,3582	
Meta-Analyse[1]	TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	1,00 [0,84; 1,18]; 0,9816 Interaktionstest: 0,5112	Kein Zusatznutzen
	TOI Verschlechterung um ≥15%	1,04 [0,81; 1,34]; 0,7505 Interaktionstest: 0,7322	
Meta-Analyse[1]	Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,91 [0,78; 1,07]; 0,2789 Interaktionstest: 0,8478	Kein Zusatznutzen
	Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	1,07 [0,87; 1,31]; 0,5459 Interaktionstest: 0,9850	
Meta-Analyse[1]	Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,85 [0,72; 0,99]; 0,0395 Interaktionstest: 0,6939	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
	Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	0,85 [0,71; 1,03]; 0,0994 Interaktionstest: 0,6984	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	1,01 [0,85; 1,19]; 0,9156 Interaktionstest: 0,9683	Kein Zusatznutzen
	Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	0,90 [0,74; 1,11]; 0,3384 Interaktionstest: 0,5518	
Meta-Analyse[1]	Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,89 [0,76; 1,04]; 0,1481 Interaktionstest: 0,7814	Kein Zusatznutzen
	Funktionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥15%	0,97 [0,79; 1,18]; 0,7590 Interaktionstest: 0,9165	
Unerwünschte Ereignisse			
PALOMA-2	UE aller Grade	1,50 [1,26; 1,77]; < 0,0001	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-4		4,12 [3,09; 5,49]; < 0,0001	
Meta-Analyse[1]	Schwerwiegende UE (SUE)	1,35 [0,98; 1,86]; 0,0611 Interaktionstest: 0,7642	Kein Zusatznutzen
PALOMA-2	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	4,65 [3,59; 6,03]; < 0,0001	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-4		11,29 [7,73; 16,47]; < 0,0001	
Meta-Analyse[1]	UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten	1,45 [0,81; 2,62]; 0,2111 Interaktionstest: 0,2308	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	UE, die zum Tod führten	1,31 [0,54; 3,18]; 0,5525 Interaktionstest: 0,6916	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)			
Meta-Analyse[1]	AESI: Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	Hinweis für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Schwerwiegende AESI: Febrile Neutropenie	RR: 5,41 [0,65; 45,30]; 0,1196 Interaktionstest: NE	
Meta-Analyse[1]	Schwere AESI: Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse[1]	AESI: Erkrankung der Linse	1,34 [0,87; 2,06]; 0,1817 Interaktionstest: 0,4496	Kein Zusatznutzen
PALOMA-2	Schwerwiegende AESI: Erkrankung der Linse	0,69 [0,07; 6,96]; 0,7547	
PALOMA-2	Schwere AESI: Erkrankung der Linse	2,10 [0,25; 17,74]; 0,4860	
Meta-Analyse[1]	AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	1,17 [0,31; 4,45]; 0,8137 Interaktionstest: 0,9915	Kein Zusatznutzen
	Schwerwiegende AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	RR: 3,51 [0,18; 67,61]; 0,4058 Interaktionstest: NE	
	Schwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	RR: 1,50 [0,06; 36,76]; 0,8026 Interaktionstest: NE	
Meta-Analyse[1]	AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	1,37 [0,84; 2,24]; 0,2090 Interaktionstest: 0,3031	Kein Zusatznutzen
PALOMA-2	Schwerwiegende AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	0,66 [0,12; 3,61]; 0,6292	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Schwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	0,93 [0,36; 2,41]; 0,8860 Interaktionstest: 0,3200	

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121); Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108); Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

1: Die Meta-Analyse wurde anhand der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durchgeführt.

2: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein); Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, ist das HR nicht berechenbar und stattdessen erfolgt die Darstellung auf Basis des RR.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BCS: Breast Cancer Subscale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-130: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens nach SOC und PT

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7,56 [5,79; 9,89]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4360	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-2	Anämie	2,36 [1,51; 3,69]; 0,0001	
PALOMA-4	Anämie	5,65 [3,11; 10,26]; < 0,0001	
Meta-Analyse[1]	Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	
PALOMA-2	Neutropenie	30,58 [15,15; 61,73]; < 0,0001	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
PALOMA-4	Neutropenie	7,79 [4,23; 14,35]; < 0,0001	
Meta-Analyse[1]	Leukopenie	11,90 [6,26; 22,60]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,0766	
Meta-Analyse[1]	Thrombozytopenie	12,40 [4,53; 33,94]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9796	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28,77 [15,33; 53,99]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9210	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Anämie	2,66 [1,18; 6,02]; 0,0148 Interaktionstest: 0,6396	
Meta-Analyse[1]	Neutropenie	128,31 [31,94; 515,45]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9688	
Meta-Analyse[1]	Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse[1]	Leukopenie	RR: 53,55 [7,45; 384,66]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9997	
Meta-Analyse[1]	Thrombozytopenie	RR: 7,32 [0,94; 57,16]; 0,0575 Interaktionstest: NE	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 7,35 [0,89; 60,70]; 0,0641 Interaktionstest: 0,9996	Kein Zusatznutzen
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
PALOMA-2	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,46 [1,16; 1,83]; 0,0011	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-4	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,92 [0,63; 1,36]; 0,6856	
Meta-Analyse[1]	Konjunktivitis	1,26 [0,52; 3,03]; 0,6120 Interaktionstest: 0,7164	
Meta-Analyse[1]	Zystitis	0,97 [0,38; 2,49]; 0,9540 Interaktionstest: 0,9889	
Meta-Analyse[1]	Gastroenteritis	1,78 [0,60; 5,29]; 0,2954 Interaktionstest: 0,9889	
Meta-Analyse[1]	Gingivitis	1,45 [0,51; 4,13]; 0,4787 Interaktionstest: 0,0741	
Meta-Analyse[1]	Bronchitis	1,33 [0,62; 2,83]; 0,4638 Interaktionstest: 0,6109	
Meta-Analyse[1]	Zellulitis	1,02 [0,35; 2,93]; 0,9758 Interaktionstest: 0,9040	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Herpes zoster	0,75 [0,34; 1,65]; 0,4665 Interaktionstest: 0,2160	
Meta-Analyse[1]	Grippe	1,72 [0,81; 3,67]; 0,1550 Interaktionstest: 0,5615	
Meta-Analyse[1]	Infektion der unteren Atemwege	2,70 [0,61; 11,86]; 0,1723 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse[1]	Nasopharyngitis	1,38 [0,94; 2,04]; 0,1012 Interaktionstest: 0,5492	
Meta-Analyse[1]	Oraler Herpes	4,56 [1,39; 14,94]; 0,0058 Interaktionstest: 0,9994	
Meta-Analyse[1]	Pharyngitis	1,15 [0,43; 3,03]; 0,7828 Interaktionstest: 0,0657	
Meta-Analyse[1]	Pneumonie	1,11 [0,52; 2,37]; 0,7805 Interaktionstest: 0,6724	
Meta-Analyse[1]	Atemwegsinfektion	1,15 [0,36; 3,67]; 0,8183 Interaktionstest: 0,8126	
Meta-Analyse[1]	Sinusitis	1,17 [0,57; 2,40]; 0,6748 Interaktionstest: 0,9859	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Hautinfektion	1,98 [0,56; 7,03]; 0,2805 Interaktionstest: 0,9908	
Meta-Analyse[1]	Zahninfektion	0,87 [0,31; 2,47]; 0,7938 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse[1]	Infektion der oberen Atemwege	1,00 [0,70; 1,43]; 0,9836 Interaktionstest: 0,3391	
Meta-Analyse[1]	Harnwegsinfektion	1,46 [0,92; 2,32]; 0,1099 Interaktionstest: 0,9096	
Meta-Analyse[1]	Virusinfektion der Atemwege	RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034 Interaktionstest: 0,9976	
Meta-Analyse[1]	Rhinitis	RR: 11,64 [1,49; 90,82]; 0,0192 Interaktionstest: 0,9996	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,87 [0,48; 1,59]; 0,6597 Interaktionstest: 0,6988	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,18 [0,68; 2,06]; 0,5483 Interaktionstest: 0,2137	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,02 [0,80; 1,29]; 0,8891 Interaktionstest: 0,4199	Beleg für geringen Zusatznutzen
PALOMA-2	Hyperglykämie	0,33 [0,13; 0,80]; 0,0106	
PALOMA-4	Hyperglykämie	1,32 [0,60; 2,92]; 0,4895	
Meta-Analyse[1]	Appetit vermindert	1,58 [1,04; 2,41]; 0,0324 Interaktionstest: 0,1506	
Meta-Analyse[1]	Dehydratation	2,68 [0,61; 11,84]; 0,1764 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse[1]	Hyperkalzämie	0,42 [0,17; 1,02]; 0,0487 Interaktionstest: 0,7765	
Meta-Analyse[1]	Hypercholesterinämie	0,47 [0,20; 1,12]; 0,0840 Interaktionstest: 0,1260	
Meta-Analyse[1]	Hyperkaliämie	1,27 [0,49; 3,26]; 0,6253 Interaktionstest: 0,9885	
Meta-Analyse[1]	Hyperurikämie	2,17 [0,68; 6,91]; 0,1780 Interaktionstest: 0,9931	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Hypalbuminämie	1,92 [0,61; 6,03]; 0,2579 Interaktionstest: 0,9908	
Meta-Analyse[1]	Hypokalzämie	0,98 [0,53; 1,81]; 0,9432 Interaktionstest: 0,6666	
Meta-Analyse[1]	Hypokaliämie	1,36 [0,79; 2,34]; 0,2680 Interaktionstest: 0,8658	
Meta-Analyse[1]	Hypomagnesiämie	1,50 [0,60; 3,77]; 0,3807 Interaktionstest: 0,7186	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,14 [0,60; 2,18]; 0,6899 Interaktionstest: 0,8740	Kein Zusatznutzen
SOC: Untersuchungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Untersuchungen	2,37 [1,97; 2,86]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4269	Beleg für geringeren Nutzen
PALOMA-2	Alaninaminotransferase erhöht	2,01 [1,11; 3,66]; 0,0195	
PALOMA-4	Alaninaminotransferase erhöht	0,88 [0,61; 1,28]; 0,5038	
Meta-Analyse[1]	Aspartataminotransferase erhöht	1,29 [0,94; 1,76]; 0,1127 Interaktionstest: 0,1617	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Bilirubin konjugiert erhöht	1,62 [0,63; 4,17]; 0,3162 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse[1]	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,59 [0,34; 1,05]; 0,0723 Interaktionstest: 0,7483	
Meta-Analyse[1]	Bilirubin im Blut erhöht	0,59 [0,29; 1,21]; 0,1472 Interaktionstest: 0,4207	
Meta-Analyse[1]	Kreatinin im Blut erhöht	2,08 [1,03; 4,17]; 0,0362 Interaktionstest: 0,2476	
Meta-Analyse[1]	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1,63 [0,69; 3,83]; 0,2565 Interaktionstest: 0,9891	
Meta-Analyse[1]	Blutharnstoff erhöht	0,91 [0,28; 2,99]; 0,8795 Interaktionstest: 0,9920	
Meta-Analyse[1]	Elektrokardiogramm QT verlängert	1,60 [0,88; 2,91]; 0,1181 Interaktionstest: 0,4897	
Meta-Analyse[1]	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1,19 [0,63; 2,25]; 0,5912 Interaktionstest: 0,6038	
Meta-Analyse[1]	Glykolisiertes Hämoglobin erhöht	0,41 [0,16; 1,02]; 0,0485 Interaktionstest: 0,9527	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Hämoglobin erniedrigt	6,79 [2,05; 22,54]; 0,0003 Interaktionstest: 0,9885	
Meta-Analyse[1]	Neutrophilenzahl erniedrigt	8,91 [5,88; 13,49]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,5033	
Meta-Analyse[1]	Thrombozytenzahl vermindert	13,09 [6,35; 26,96]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,7988	
Meta-Analyse[1]	Erythrozytenzahl erniedrigt	5,41 [1,21; 24,14]; 0,0132 Interaktionstest: 0,9934	
Meta-Analyse[1]	Gewicht erniedrigt	0,95 [0,53; 1,71]; 0,8671 Interaktionstest: 0,3634	
Meta-Analyse[1]	Gewicht erhöht	1,31 [0,75; 2,26]; 0,3382 Interaktionstest: 0,6924	
Meta-Analyse[1]	Leukozytenzahl erniedrigt	11,13 [6,90; 17,97]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,8338	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Untersuchungen	11,50 [7,24; 18,25]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4707	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Alaninaminotransferase erhöht	13,18 [1,76; 98,70]; 0,0012 Interaktionstest: 0,9892	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Aspartataminotransferase erhöht	2,22 [0,82; 6,04]; 0,1097 Interaktionstest: 0,6871	
Meta-Analyse[1]	Neutrophilenzahl erniedrigt	53,79 [17,13; 168,90]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,6726	
Meta-Analyse[1]	Thrombozytenzahl vermindert	8,86 [1,13; 69,14]; 0,0123 Interaktionstest: 0,9931	
Meta-Analyse[1]	Leukozytenzahl erniedrigt	70,80 [9,85; 508,78]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9839	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,24 [1,04; 1,48]; 0,0158 Interaktionstest: 0,9872	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Unwohlsein	1,21 [0,46; 3,16]; 0,6980 Interaktionstest: 0,4159	
Meta-Analyse[1]	Ermüdung	1,34 [1,03; 1,75]; 0,0273 Interaktionstest: 0,6921	
Meta-Analyse[1]	Periphere Schwellung	1,20 [0,42; 3,44]; 0,7305 Interaktionstest: 0,3642	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Ödem peripher	1,36 [0,86; 2,16]; 0,1868 Interaktionstest: 0,9980	
Meta-Analyse[1]	Asthenie	1,35 [0,91; 2,02]; 0,1389 Interaktionstest: 0,7054	
Meta-Analyse[1]	Schleimhautentzündung	2,85 [1,40; 5,79]; 0,0026 Interaktionstest: 0,9830	
Meta-Analyse[1]	Grippeähnliche Erkrankung	1,29 [0,75; 2,23]; 0,3540 Interaktionstest: 0,7535	
Meta-Analyse[1]	Brustkorbschmerz	1,19 [0,63; 2,24]; 0,5912 Interaktionstest: 0,2094	
Meta-Analyse[1]	Schüttelfrost	1,32 [0,59; 2,96]; 0,5005 Interaktionstest: 0,7765	
Meta-Analyse[1]	Fieber	1,70 [1,12; 2,59]; 0,0120 Interaktionstest: 0,2376	
Meta-Analyse[1]	Schmerz	0,85 [0,55; 1,32]; 0,4728 Interaktionstest: 0,5963	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2,76 [0,94; 8,10]; 0,0538 Interaktionstest: 0,7862	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3,56 [1,69; 7,51]; 0,0004 Interaktionstest: 0,8268	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Ermüdung	1,81 [0,51; 6,38]; 0,3504 Interaktionstest: 0,9913	
Meta-Analyse[1]	Asthenie	RR: 6,75 [0,81; 55,91]; 0,0769 Interaktionstest: 0,9997	
SOC Augenerkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Augenerkrankungen	1,33 [1,01; 1,75]; 0,0403 Interaktionstest: 0,3675	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Tränensekretion verstärkt	7,46 [1,79; 31,12]; 0,0012 Interaktionstest: 0,9902	
Meta-Analyse[1]	Linsentrübungen	1,24 [0,47; 3,28]; 0,6615 Interaktionstest: 0,9931	
Meta-Analyse[1]	Sehen verschwommen	1,46 [0,68; 3,13]; 0,3334 Interaktionstest: 0,7638	
Meta-Analyse[1]	Sehverschlechterung	1,53 [0,50; 4,71]; 0,4568 Interaktionstest: 0,9895	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Katarakt	1,21 [0,66; 2,22]; 0,5294 Interaktionstest: 0,5765	
Meta-Analyse[1]	Trockenes Auge	0,99 [0,51; 1,92]; 0,9753 Interaktionstest: 0,8389	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Augenerkrankungen	3,07 [0,38; 24,55]; 0,2657 Interaktionstest: 0,9997	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,16 [0,94; 1,43]; 0,1689 Interaktionstest: 0,6922	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Husten	1,15 [0,86; 1,53]; 0,3420 Interaktionstest: 0,9656	
Meta-Analyse[1]	Dysphonie	1,24 [0,38; 4,04]; 0,7184 Interaktionstest: 0,3334	
Meta-Analyse[1]	Dyspnoe	1,00 [0,68; 1,46]; 0,9819 Interaktionstest: 0,5845	
Meta-Analyse[1]	Belastungsdyspnoe	0,96 [0,41; 2,23]; 0,9213 Interaktionstest: 0,9888	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Epistaxis	1,26 [0,72; 2,21]; 0,4186 Interaktionstest: 0,7152	
Meta-Analyse[1]	Nasenverstopfung	1,13 [0,52; 2,45]; 0,7532 Interaktionstest: 0,8676	
Meta-Analyse[1]	Nasenschleimhaut trocken	5,00 [0,64; 38,76]; 0,0874 Interaktionstest: 0,9997	
Meta-Analyse[1]	Schmerzen im Oropharynx	2,75 [1,43; 5,27]; 0,0015 Interaktionstest: 0,4310	
Meta-Analyse[1]	Pleuraerguss	3,24 [0,94; 11,15]; 0,0491 Interaktionstest: 0,8658	
Meta-Analyse[1]	Husten mit Auswurf	1,33 [0,64; 2,78]; 0,4474 Interaktionstest: 0,9844	
Meta-Analyse[1]	Lungenembolie	0,94 [0,32; 2,73]; 0,9045 Interaktionstest: 0,9907	
Meta-Analyse[1]	Allergische Rhinitis	0,91 [0,33; 2,50]; 0,8474 Interaktionstest: 0,2430	
Meta-Analyse[1]	Rhinorrhoe	2,39 [0,82; 6,92]; 0,0983 Interaktionstest: 0,9997	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Hustensyndrom der oberen Atemwege	2,14 [0,47; 9,70]; 0,3146 Interaktionstest: 0,9998	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,01 [0,44; 2,28]; 0,9892 Interaktionstest: 0,0997	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,24 [0,59; 2,61]; 0,5707 Interaktionstest: 0,1683	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1,15 [0,76; 1,74]; 0,5140 Interaktionstest: 0,5855	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Brustschmerz	0,90 [0,44; 1,86]; 0,7844 Interaktionstest: 0,5718	
Meta-Analyse[1]	Vaginale Blutung	1,34 [0,43; 4,18]; 0,6184 Interaktionstest: 0,9903	
Meta-Analyse[1]	Vulvovaginale Trockenheit	2,68 [0,78; 9,15]; 0,1024 Interaktionstest: 0,9908	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1,42 [1,15; 1,74]; 0,0011 Interaktionstest: 0,8617	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Alopezie	1,97 [1,42; 2,73]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,7831	
Meta-Analyse[1]	Trockene Haut	1,91 [1,11; 3,31]; 0,0179 Interaktionstest: 0,9813	
Meta-Analyse[1]	Erythem	0,55 [0,25; 1,21]; 0,1334 Interaktionstest: 0,7282	
Meta-Analyse[1]	Hyperhidrosis	6,63 [0,87; 50,70]; 0,0359 Interaktionstest: 0,9927	
Meta-Analyse[1]	Nagelerkrankung	2,14 [0,62; 7,40]; 0,2180 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse[1]	Nächtliche Schweißausbrüche	1,63 [0,59; 4,48]; 0,3395 Interaktionstest: 0,8939	
Meta-Analyse[1]	Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034 Interaktionstest: 0,9973	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Pruritus	1,59 [0,93; 2,73]; 0,0881 Interaktionstest: 0,2464	
Meta-Analyse[1]	Ausschlag	1,35 [0,90; 2,02]; 0,1500 Interaktionstest: 0,6971	
Meta-Analyse[1]	Ausschlag makulo-papulös	1,27 [0,48; 3,36]; 0,6278 Interaktionstest: 0,9130	
Meta-Analyse[1]	Hautläsion	1,28 [0,42; 3,95]; 0,6645 Interaktionstest: 0,9999	
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,94 [0,62; 1,44]; 0,7848 Interaktionstest: 0,7076	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Dysurie	1,47 [0,47; 4,58]; 0,4997 Interaktionstest: 0,9903	
Meta-Analyse[1]	Pollakisurie	1,75 [0,57; 5,33]; 0,3196 Interaktionstest: 0,9900	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1,99 [0,56; 7,06]; 0,2767 Interaktionstest: 0,9891	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,37 [1,15; 1,63]; 0,0005 Interaktionstest: 0,9295	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse[1]	Übelkeit	1,31 [1,00; 1,71]; 0,0520 Interaktionstest: 0,4805	
Meta-Analyse[1]	Obstipation	1,16 [0,82; 1,64]; 0,4119 Interaktionstest: 0,1228	
Meta-Analyse[1]	Dysphagie	1,65 [0,54; 5,09]; 0,3769 Interaktionstest: 0,9899	
Meta-Analyse[1]	Stomatitis	2,28 [1,37; 3,81]; 0,0012 Interaktionstest: 0,5941	
Meta-Analyse[1]	Gastritis	1,55 [0,50; 4,81]; 0,4493 Interaktionstest: 0,4115	
Meta-Analyse[1]	Hämorrhoiden	1,15 [0,47; 2,78]; 0,7622 Interaktionstest: 0,8878	
Meta-Analyse[1]	Abdominale Beschwerden	0,79 [0,30; 2,10]; 0,6392 Interaktionstest: 0,8322	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Erbrechen	0,96 [0,66; 1,39]; 0,8304 Interaktionstest: 0,3532	
Meta-Analyse[1]	Gastroösophageale Refluxerkrankung	1,91 [0,89; 4,12]; 0,0934 Interaktionstest: 0,9872	
Meta-Analyse[1]	Mundschmerzen	1,48 [0,48; 4,57]; 0,4962 Interaktionstest: 0,9900	
Meta-Analyse[1]	Diarrhö	1,22 [0,91; 1,63]; 0,1875 Interaktionstest: 0,9234	
Meta-Analyse[1]	Flatulenz	0,87 [0,32; 2,36]; 0,7862 Interaktionstest: 0,9907	
Meta-Analyse[1]	Bauch aufgetrieben	0,58 [0,31; 1,09]; 0,0854 Interaktionstest: 0,3717	
Meta-Analyse[1]	Zahnschmerzen	1,73 [0,84; 3,57]; 0,1327 Interaktionstest: 0,2880	
Meta-Analyse[1]	Zahnfleischschmerz	0,73 [0,31; 1,76]; 0,4841 Interaktionstest: 0,9884	
Meta-Analyse[1]	Mundtrockenheit	0,86 [0,46; 1,63]; 0,6460 Interaktionstest: 0,9843	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Abdominalschmerz	1,49 [0,90; 2,46]; 0,1164 Interaktionstest: 0,0633	
Meta-Analyse[1]	Dyspepsie	0,73 [0,47; 1,15]; 0,1762 Interaktionstest: 0,8763	
Meta-Analyse[1]	Schmerzen Oberbauch	0,87 [0,52; 1,43]; 0,5722 Interaktionstest: 0,3033	
Meta-Analyse1	Mundulzeration	RR: 24,88 [3,42; 180,96]; 0,0015 Interaktionstest: 0,9998	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2,17 [0,63; 7,43]; 0,2062 Interaktionstest: 0,9998	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,09 [0,60; 1,99]; 0,7736 Interaktionstest: 0,8417	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen des Immunsystems			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Immunsystems	1,08 [0,51; 2,28]; 0,8501 Interaktionstest: 0,7920	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Jahreszeitbedingte Allergie	1,26 [0,34; 4,63]; 0,7235 Interaktionstest: 0,9999	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Nervensystems	1,20 [0,97; 1,50]; 0,0978 Interaktionstest: 0,4117	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Schwindelgefühl	1,01 [0,71; 1,45]; 0,9415 Interaktionstest: 0,3143	
Meta-Analyse[1]	Dysgeusie	2,29 [1,07; 4,94]; 0,0289 Interaktionstest: 0,5302	
Meta-Analyse[1]	Kopfschmerzen	0,84 [0,62; 1,13]; 0,2384 Interaktionstest: 0,0862	
Meta-Analyse[1]	Hypoästhesie	1,78 [0,80; 3,98]; 0,1532 Interaktionstest: 0,1088	
Meta-Analyse[1]	Erinnerungsvermögen eingeschränkt	0,66 [0,24; 1,81]; 0,4174 Interaktionstest: 0,9909	
Meta-Analyse[1]	Periphere Neuropathie	1,03 [0,48; 2,18]; 0,9447 Interaktionstest: 0,9410	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Parästhesie	1,25 [0,58; 2,67]; 0,5705 Interaktionstest: 0,9869	
Meta-Analyse[1]	Periphere sensorische Neuropathie	0,94 [0,33; 2,69]; 0,9153 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse[1]	Ischialgie	0,60 [0,23; 1,59]; 0,3009 Interaktionstest: 0,9901	
Meta-Analyse[1]	Synkope	1,16 [0,36; 3,70]; 0,8026 Interaktionstest: 0,8264	
Meta-Analyse[1]	Geschmacksstörung	0,99 [0,37; 2,63]; 0,9787 Interaktionstest: 0,9900	
Meta-Analyse[1]	Tremor	0,95 [0,29; 3,12]; 0,9365 Interaktionstest: 0,9913	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Nervensystems	0,75 [0,30; 1,90]; 0,5471 Interaktionstest: 0,9591	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Nervensystems	0,63 [0,31; 1,29]; 0,2054 Interaktionstest: 0,1735	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,75 [0,44; 1,27]; 0,2761 Interaktionstest: 0,5314	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Ohrschmerzen	1,35 [0,37; 4,90]; 0,6518 Interaktionstest: 0,9922	
Meta-Analyse[1]	Vertigo	0,51 [0,24; 1,08]; 0,0731 Interaktionstest: 0,9889	
SOC: Gefäßerkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Gefäßerkrankungen	0,68 [0,53; 0,87]; 0,0021 Interaktionstest: 0,8249	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Hitzewallung	0,64 [0,47; 0,87]; 0,0036 Interaktionstest: 0,5892	
Meta-Analyse[1]	Hypertonie	0,73 [0,46; 1,16]; 0,1850 Interaktionstest: 0,4921	
Meta-Analyse[1]	Lymphödem	0,81 [0,30; 2,19]; 0,6834 Interaktionstest: 0,9899	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Gefäßerkrankungen	0,68 [0,37; 1,24]; 0,2068 Interaktionstest: 0,5807	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Hypertonie	0,61 [0,33; 1,12]; 0,1093 Interaktionstest: 0,6893	
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1,03 [0,56; 1,86]; 0,9321 Interaktionstest: 0,0834	Kein Zusatznutzen
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1,37 [0,49; 3,83]; 0,5438 Interaktionstest: 0,9890	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3,29 [0,73; 14,70]; 0,1004 Interaktionstest: 0,9908	Kein Zusatznutzen
SOC: Herzerkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Herzerkrankungen	1,01 [0,72; 1,41]; 0,9717 Interaktionstest: 0,3491	Kein Zusatznutzen

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Vorhofflimmern	0,76 [0,26; 2,28]; 0,6271 Interaktionstest: 0,9902	
Meta-Analyse[1]	Palpitationen	0,69 [0,31; 1,50]; 0,3414 Interaktionstest: 0,8689	
Meta-Analyse[1]	Sinustachykardie	1,55 [0,55; 4,33]; 0,4026 Interaktionstest: 0,8346	
Meta-Analyse[1]	Tachykardie	1,73 [0,58; 5,21]; 0,3216 Interaktionstest: 0,9905	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Herzerkrankungen	2,06 [0,60; 7,11]; 0,2435 Interaktionstest: 0,9894	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Herzerkrankungen	3,10 [0,71; 13,51]; 0,1119 Interaktionstest: 0,9997	Kein Zusatznutzen
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Leber- und Gallenerkrankungen	0,75 [0,37; 1,55]; 0,4395 Interaktionstest: 0,1129	Kein Zusatznutzen

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Psychiatrische Erkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Psychiatrische Erkrankungen	0,84 [0,65; 1,10]; 0,2015 Interaktionstest: 0,5677	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Angst	0,69 [0,43; 1,11]; 0,1269 Interaktionstest: 0,8392	
Meta-Analyse[1]	Depression	0,76 [0,45; 1,29]; 0,3047 Interaktionstest: 0,9838	
Meta-Analyse[1]	Schlaflosigkeit	0,91 [0,62; 1,32]; 0,6073 Interaktionstest: 0,4337	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,82 [0,69; 0,97]; 0,0235 Interaktionstest: 0,9603	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Arthritis	0,82 [0,28; 2,46]; 0,7270 Interaktionstest: 0,9645	
Meta-Analyse[1]	Nackenschmerzen	0,93 [0,49; 1,75]; 0,8187 Interaktionstest: 0,9729	
Meta-Analyse[1]	Schmerz in einer Extremität	0,94 [0,68; 1,32]; 0,7335 Interaktionstest: 0,8247	

Studie	**Endpunkt**	**HR[2] [95%-KI] p-Wert**	**Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Meta-Analyse[1]	Muskelspasmen	1,53 [0,82; 2,83]; 0,1765 Interaktionstest: 0,9841	
Meta-Analyse[1]	Gelenksteife	0,52 [0,22; 1,22]; 0,1281 Interaktionstest: 0,9899	
Meta-Analyse[1]	Muskuloskelettale Steifigkeit	0,59 [0,24; 1,46]; 0,2496 Interaktionstest: 0,7852	
Meta-Analyse[1]	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1,33 [0,72; 2,47]; 0,3584 Interaktionstest: 0,8795	
Meta-Analyse[1]	Arthralgie	0,81 [0,64; 1,02]; 0,0692 Interaktionstest: 0,3854	
Meta-Analyse[1]	Rückenschmerzen	0,96 [0,71; 1,30]; 0,7820 Interaktionstest: 0,4760	
Meta-Analyse[1]	Osteoarthrose	1,17 [0,38; 3,61]; 0,7849 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse[1]	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1,25 [0,45; 3,44]; 0,6714 Interaktionstest: 0,9999	
Meta-Analyse[1]	Kieferschmerzen	1,09 [0,43; 2,78]; 0,8609 Interaktionstest: 1,0000	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Muskuläre Schwäche	0,48 [0,22; 1,03]; 0,0541 Interaktionstest: 0,9871	
Meta-Analyse[1]	Knochenschmerzen	0,74 [0,48; 1,15]; 0,1816 Interaktionstest: 0,7092	
Meta-Analyse[1]	Gelenkschwellung	1,10 [0,38; 3,19]; 0,8600 Interaktionstest: 0,9897	
Meta-Analyse[1]	Myalgie	1,42 [0,92; 2,19]; 0,1148 Interaktionstest: 0,6678	
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,97 [0,49; 1,90]; 0,9199 Interaktionstest: 0,5624	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Rückenschmerzen	RR: 7,10 [0,89; 56,37]; 0,0636 Interaktionstest: NE	
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,95 [0,70; 1,28]; 0,7399 Interaktionstest: 0,6340	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse[1]	Kontusion	1,87 [0,76; 4,60]; 0,1657 Interaktionstest: 0,9873	

Studie	Endpunkt	HR[2] [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse[1]	Sturz	0,98 [0,61; 1,57]; 0,9288 Interaktionstest: 0,1170	
• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,40 [0,55; 3,59]; 0,4774 Interaktionstest: 0,8343	Kein Zusatznutzen
• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind			
Meta-Analyse[1]	Gesamt: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,41 [0,50; 3,93]; 0,5140 Interaktionstest: 0,8761	Kein Zusatznutzen

Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4 (121); Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2 (108); Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4 (109)

1: Die Meta-Analyse wurde anhand der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durchgeführt.

2: Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein); Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, ist das HR nicht berechenbar und stattdessen erfolgt die Darstellung auf Basis des RR

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Ableitung, Quantifizierung und Diskussion des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Mortalität

Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

In der für diesen Endpunkt durchgeführten Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 kann bezüglich des OS ein numerischer Vorteil der Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol festgestellt werden, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR 95%-KI: 0,95 [0,80; 1,13]; p = 0,5889). Numerisch ist die mediane Überlebenszeit unter der Therapie mit Palbociclib + Letrozol um mehr als 2 Monate gegenüber dem Kontrollarm verlängert.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass sich bei der Erhebung des OS als Studienendpunkt in RCTs Probleme methodischer Art ergeben können:

Überlebenszeitanalysen benötigen in der Regel eine vergleichsweise große Stichprobengröße und unter Umständen sehr lange Nachbeobachtungszeiten (11-13). Die EMA stellt in ihrer Leitlinie zu Untersuchungen von Tumortherapien fest, dass es Situationen geben kann, in denen weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das OS die Feststellung von relevanten Effekten der Studienmedikation auf das OS entscheidend behindern können (14). Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 bereits erläutert, muss außerdem von einer hohen Verzerrung für das Gesamtüberleben der Studie PALOMA-2 ausgegangen werden, da es Hinweise auf informative Zensierung und nicht plausible Ergebnisse für die Subgruppen ECOG 0 und de novo metastasiert gibt. Zum einen gibt es hohe LTFU-Werte und zum anderen ist das mediane Gesamtüberleben für die Kontrollgruppe innerhalb der ECOG 0 Gruppe so lang, dass dies jeder Evidenz widerspricht und damit nicht plausibel erscheint. Dies führt dazu, dass hier von einer hohen Verzerrung für das Gesamtüberleben der PALOMA-2 ausgegangen wird.

Es sollte daher neben Evidenz aus RCTs auch verfügbare Evidenz aus der Versorgungsrealität berücksichtigt werden. Diese ermöglicht die Betrachtung von deutlich mehr Patientinnen und von Patientinnen, die z. B. aufgrund bestimmter Charakteristika wie beispielsweise ihrer Krankheitsschwere, Geschlecht oder Multimorbidität von klinischen Studien ausgeschlossen sind, wodurch die tatsächliche Behandlungsrealität gut abgebildet wird.

Die Zulassung der CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Ribociclib und Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmern, wie z. B. Letrozol, oder Fulvestrant stellt einen großen Fortschritt in der Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs dar. Mittlerweile hat die Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren in der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses auch in der Versorgungsrealität stark an Bedeutung gewonnen. Dies zeigt sich in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (20, 21, 39, 42).

In den vergangenen Jahren konnten in der Versorgungsrealtität durch den Einsatz von Palbociclib deutliche Überlebensvorteile bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs erreicht werden. In den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) wird zum Beispiel bei der Randgruppe der Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) explizit auf die Hinzunahme von Evidenz aus der Versorgungsrealtität verwiesen (125). Evidenz aus der Versorgungsrealität zeigt, dass die Behandlung mit Palbociclib einen deutlichen Vorteil in Hinblick auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens mit sich bringt. In der retrospektiven Kohortenstudie P-REALITY X von Rugo et al. wurde das Gesamtüberleben 2.888 postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder eine Monotherapie mit einem Aromatasehemmer als Erstlinientherapie erhalten haben, untersucht. Datenbasis war die Flatiron Health Longitudinal Database, welche >3 Millionen Patientenakten in den USA beinhaltet.

Die Ergebnisse der Studie P-REALITY X zeigen einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben für Patientinnen, die mit Palbociclib behandelt wurden: Dies zeigt sich in den nicht adjustierten Analysen (HR 95%-KI: 0,67 [0,60; 0,76]; p < 0,0001), in den sIPTW-Analysen (HR 95%-KI: 0,76 [0,65; 0,87]; p = 0,0001) mit Blick auf eine balancierte Verteilung der Baseline-

Charakteristika, sowie den 1 : 1 Propensity Score Matching Sensitivitätsanalysen (HR 95%-KI: 0,72 [0,62; 0,83); p < 0,0001). Diese konsistenten Ergebnisse zeigen sich über alle Analysen hinweg und basieren auf einer großen Stichprobe, welche exakt dem AWG, das Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist, entspricht (120).

Eine retrospektive Analyse von DeMichele et al. zieht Gesundheitsdaten der Flatiron Health Analytic Database heran, um die Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol im Behandlungsalltag in der Erstlinientherapie zu untersuchen. Von 1.430 behandelten Patientinnen betrug die 2-Jahres Überlebensrate 78,3 % unter Palbociclib + Letrozol und 68 % unter Letrozol-Monotherapie. Das mediane OS wurde in der Beobachtungszeit für die Palbociclib-Kombinationstherapie noch nicht erreicht (95%-KI, nicht bestimmbar [not estimable, NE]) und betrug unter Letrozol-Monotherapie 43,1 Monate (95%-KI: 34,3; NE) (HR 95%-KI: 0,66 [0,53; 0,82]; p = 0,0002). Die Wirksamkeit von Palbociclib in der Versorgung zeigte sich über alle untersuchten Subgruppen hinweg (126).

Die Effektivität der Palbociclib-Kombinationstherapie wurde auch bei Patientinnen mit pulmonalen und/oder hepatischen Metastasen bestätigt. Hier war das mediane OS unter Palbociclib-Kombinationstherapie nach 22,6 Monaten noch nicht erreicht (Not Reached, NR) (95%-KI: [38,3; NR]) und betrug 29,4 Monate (95%-KI: [25,8; 40,8]) nach einem medianen Follow-up von 22,1 Monaten unter Letrozol-Monotherapie (HR 95%-KI: 0,56 [0,4; 0,74]; p < 0,0001) (127).

In einer retrospektiven Analyse von 276 Patientinnen an 14 Zentren im Vereinigten Königreich, die in der Erstlinie ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung eine Palbociclib Kombinationstherapie erhalten hatten, lebten nach 12 bzw. 24 Monaten noch 85,1 % bzw. 74,0 % der Patientinnen (128).

In einer großen europaweiten retrospektiven Analyse von Patientenakten von 1.723 Patientinnen, die aufgrund ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung im Rahmen der Studie IRIS mit Palbociclib und Aromatasehemmer oder Fulvestrant behandelt wurden, waren in der Kohorte der Aromatasehemmer-Kombinationstherapie (N = 982) nach 12 Monaten 97,3 % der Patientinnen am Leben. In Deutschland (N = 152) lag die Überlebensrate bei 97,9 % der Patientinnen nach 12 Monaten und 92,2 % der Patientinnen nach 24 Monaten Beobachtungszeit (129, 130).

Um die Effektivität der gesamten Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren im Hinblick auf das PFS und OS aufzuzeigen, haben Piezzo et al. einen systematischen Review inklusive einer Meta-Analyse von insgesamt acht RCT durchgeführt (131):

Folgende Studien wurden in die Meta-Analyse einbezogen: MONALEESA-2, MONALEESA-3 und MONALEESA-7 (Ribociclib), MONARCH-2 (Abemaciclib) und PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3 (Palbociclib). Bisher konnten die MONALEESA- und MONARCH-Studien statistisch signifikante OS-Vorteile für die Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs für die Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren nachweisen. Hierbei ergab der Gesamtschätzer für das

Gesamtüberleben auf Basis der Meta-Analyse ein HR 95%-KI: 0,76 [0,68; 0,85]; p < 0,0001, also einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor. Zusätzlich erfolgten Vergleiche zum einen auf Basis der Wirkstoffe und zum anderen getrennt nach dem jeweiligen Ansprechen auf die Therapie mit Aromatasehemmern (Aromatasehemmer-sensitiv oder Aromatasehemmer-resistent). Für den Wirkstoff Palbociclib zeigt sich bei gepoolten Daten für OS der Studien PALOMA-1 und PALOMA-3 ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben, der knapp die statistische Signifikanz verfehlt (HR 95%-KI: 0,83 [0,68; 1,02]). Die Meta-Analyse für Studien in Populationen mit Aromatasehemmer-resistenten Patientinnen zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (HR 95%-KI: 0,77 [0,67; 0,89]) (131).

Auch wenn im Rahmen der Evidenz, die den Anforderungen der Nutzenbewertung für die Ableitung eines Zusatznutzens entspricht, ein **Zusatznutzen** für das Gesamtüberleben **nicht belegt** ist, machen die Ergebnisse der Analysen von Versorgungsdaten und der von Piezzo et al. durchgeführten Meta-Analyse deutlich, dass die Kombinationstherapie von Palbociclib + Letrozol sowohl in klinischen Studien als auch im Behandlungsalltag einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erzielt.

Morbidität

Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS):

Im Endpunkt PFS zeigen die Resultate der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 einen deutlichen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination aus Palbociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol (HR 95%-KI: 0,61 [0,52; 0,71]; p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zu einem Progress verlängert sich durch die Behandlung von Palbociclib + Letrozol um fast ein Jahr. Das Risiko für einen Progress reduziert sich um fast 40 %.

Das PFS ist als Parameter des Tumoransprechens nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine große therapie- und patientenrelevante Bedeutung: Es bildet zum einen die Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus auch Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen bedeutende Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patientin unmittelbar und werden daher auch für das vorliegende Dossier im Rahmen des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie dargestellt. Der Nachweis eines Progresses hat darüber hinaus Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und ihre Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein, vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2. Die Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 ergibt für das PFS einen statistisch signifikanten Vorteil für Palbociclib + Letrozol

für postmenopausale Frauen mit HR-positiven, HER2-negativen forgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Die positiven Ergebnisse von Palbociclib hinsichtlich der Verlängerung des PFS spiegeln sich auch in der Versorgungsrealität wider: In der bereits erwähnten Studie IRIS, die auf einer Auswertung retrospektiver Patientenakten beruht, waren in der Kohorte der Aromatasehemmer-Kombinationstherapie (N = 982) nach 12 Monaten 88,1 % der Patientinnen progressionsfrei. In Deutschland (N = 152) betrug die progressionsfreie Rate 88,7 % nach 12 Monaten und 84,9 % nach 24 Monaten (129, 130). Eine signifikante Verlängerung des PFS wurde auch in der Flatiron Health Analytic Database beobachtet: Nach statistischer Adjustierung (sIPTW) betrug das rwPFS 20,0 Monate (95%-KI: [17,5; 21,9]) bei den mit Palbociclib plus Letrozol behandelten Patientinnen (n = 839) im Vergleich zu 11,9 Monaten (95%-KI: [10,5; 13,7]) bei den Patientinnen, die Letrozol allein erhielten (n = 698; HR 95%-KI: 0,58 [0,49; 0,69]; p < 0,0001) (126). Auch in der retrospektiven Kohortenstudie P-REALITY X wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter der Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur Monotherapie mit einem Aromatasehemmer beobachtet (rwPFS nach statistischer Adjustierung HR 95%-KI: 0,70 [0,62; 0,78]; p < 0,0001), das mediane rwPFS betrug nach statistischer Adjustierung 19,3 Monate (95%-KI: [17,5; 20,7]) unter der Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zu 13,9 Monaten (95%-KI: [12,5; 15,2]) unter einer Monotherapie mit einem Aromatasehemmer (120).

Bei der Auswertung der Lebensqualitätsskalen der eingesetzten patientenberichteten Fragebögen ergibt sich in der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 überwiegend eine numerische Überlegenheit von Palbociclib + Letrozol (siehe nachfolgend die Diskussion zu den genannten Endpunktkategorien).

Der postulierte Zusammenhang eines verlängerten PFS mit der Lebensqualität wird durch die Ergebnisse der Meta-Analyse zu den genannten Endpunkten in der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 bekräftigt: Bei Auswertung der Lebensqualitätsskalen der eingesetzten patientenberichteten Fragebögen kann die Lebensqualität der Patientinnen trotz zusätzlicher Gabe von Palbociclib im Vergleich zum Placebo + Letrozol-Arm und des damit verbundenen erhöhten Risikos für das Auftreten von Nebenwirkungen erhalten bleiben. Gemäß AM-NutzenV sind die beschriebenen Effekte als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einzustufen. Das Verzögern der Krankheitsprogression bedeutet auch eine weiterhin fortbestehende Teilnahme am alltäglichen Leben – beispielsweise durch Verringerung von Krankenhausaufenthalten – und führt nicht nur zu einer verringerten psychischen Belastung der Patientin selbst, sondern insgesamt auch zu einer Entlastung des gesamten Umfelds der Patientin. Dies entspricht einem **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:

Für diesen Endpunkt besteht – basierend auf den Daten der Meta-Analyse – ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol (HR 95%-KI:

0,73 [0,63; 0,85]; p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie beträgt im Behandlungsarm mit Palbociclib + Letrozol 36,7 Monate, im Vergleichsarm beträgt sie 25,8 Monate. Das Risiko für eine nachfolgende Chemotherapie reduziert sich durch die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol um 27 %.

Die zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika verursachen aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität starke Nebenwirkungen, welche im Vergleich zur endokrinen Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen haben (53, 132). Ebenso ist die parenterale Verabreichung einer Chemotherapie mit wiederholten und lang andauernden ambulanten bzw. stationären Aufenthalten und damit einhergehenden Einschränkungen im Alltag und emotionaler Belastung verbunden (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2).

Hervorzuheben sind in diesem Kontext bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem hämatologische Toxizitäten, Haarverlust, Stomatitis, Kardio- sowie Neurotoxizität (42, 50, 52). Weiterhin sind typische chemotherapieassoziierte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö bzw. Schmerzen negativ hervorzuheben, welche weitere Therapiemaßnahmen erfordern und die Patientin zusätzlich belasten (20). Auch die Tatsache, dass viele Chemotherapeutika mittels einer Infusion verabreicht werden, was für die Patientin deutlich zeitaufwendiger und umständlicher ist als die orale Einnahme einer Tablette, zählt zu den negativen Aspekten einer Chemotherapie. Die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie ist die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (43). Auch bei Befragung von Überlebenden einer Brustkrebserkrankung wird die Chemotherapie bei der Frage nach der schlimmsten Erfahrung während der Behandlung sogar häufiger genannt als die eigentliche Krebsdiagnose (54). In der Praxis werden daher gegenwärtig verschiedene Strategien unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieformen erprobt, mit dem Ziel, endokrine Resistenzen zu überwinden und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zu verlängern (57).

Eine Reduktion des Risikos von 27 %, eine Folgetherapie beginnen zu müssen, stellt für die Patientinnen demnach eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist dadurch in hohem Maße patientenrelevant. Auch der G-BA stellt klar, dass der Beginn einer Folgetherapie von großer körperlicher und psychosozialer Relevanz ist und stuft diesen Endpunkt aus diesem Grunde als patientenrelevant ein (58, 133).

Vor diesem Hintergrund sind die Resultate zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gemäß AM-NutzenV als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu betrachten. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Endpunkt Symptomatik anhand PRO:

Die patientenberichtete Symptomatik wurde in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 anhand des generischen Patientenfragebogens EQ-5D erhoben. Für die vorliegende

Nutzenbewertung wurde eine Auswertung der EQ-5D VAS vorgenommen. Es zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich der Ergebnisse der EQ-5D VAS ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO

Der möglichst lange Erhalt einer möglichst großen Lebensqualität zählt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 mittels des FACT-B Fragebogens erhoben. Betrachtet wurden die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-B oder seiner Subskalen sowie verschiedener Teilskalen. Es zeigen sich in fast allen betrachteten Operationalisierungen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahmen ist hier die SubskalaSoziales/ familiäres Wohlbefinden, hier ist ein Vorteil von Palbociclib + Letrozol zu beobachten (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte: (HR 95%-KI: 0,85 [0,72; 0,99]; p = 0,0395). Bezüglich des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO ist ein **Zusatznutzen** basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 **nicht belegt.**

Es ist in diesem Kontext zu betonen, dass die oben aufgeführten Resultate zur Lebensqualität zwar mit Ausnahme der Domäne Soziales/ familiäres Wohlbefinden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte) keinen Vorteil für die Behandlung mit Palbociclib plus Letrozol zeigen, jedoch auch nicht mit einem Nachteil gegenüber der Letrozol-Monotherapie verbunden sind. Dies bedeutet, dass die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol im Vergleich zum Placebo + Letrozol-Arm und das damit verbundene erhöhte Risiko für das Auftreten von Unerwünschten Ereignissen (vgl. auch die Diskussion zu den Sicherheitsendpunkten) **keinen negativen** Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen zur Folge hat. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die Domänen Körperliches Wohlbefinden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte), Soziales/ familiäres Wohlbefinden (Verschlechterung um ≥ 15 %), Emotionales Wohlbefinden (Verschlechterung um ≥ 15 %) und Funktionales Wohlbefinden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte und≥ 15 %), bei denen sich sogar ein numerischer Vorteil von Palbociclib + Letrozol zeigt. In der Domäne Soziales/ familiäres Wohlbefinden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte) gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Palbociclib + Letrozol.

Zu der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zahlreiche Studien aus der Versorgungsrealtität vor. Eine prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Studie analysierte Daten zur Lebensqualität von Patientinnen aus dem Register MARIA, das an 40 Zentren in Italien und Deutschland Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs einschließt, mit dem Ziel, Krankheitsmerkmale, reale Behandlungsmuster, klinische Ergebnisse und die von den Patientinnen angegebene Funktionsfähigkeit und Lebensqualität zu bewerten. Die in einer Zwischenanalyse intial beobachtete Verschlechterung der Lebensqualität der Patientinnen unter der Brustkrebs-Therapie (gemessen anhand der FACT-G- und FACT-B-Scores), war nach 6 Monaten Therapie

im Vergleich zur Baseline weder statistisch signifikant noch klinisch relevant. Die Daten entsprechen damit den Ergebnissen aus den hier vorliegenden RCT, die keine Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zur endokrinen Monotherapie zeigen und legen nahe, dass für Patientinnen unter palliativer Therapie ein großer Bedarf besteht, die Lebensqualität zu verbessern oder zumindest zu erhalten(134).

In der prospektiven in den USA und in Kanada basierten Studie POLARIS (**P**alb**O**cic**L**ib in Hormone Receptor–Positive **A**dvanced Breast Cancer: Multicenter P**R**ospective Non**I**nterventional **S**tudy) wurden in einer deskriptiven Längsschnitt-Analyse von patientenberichteten Fragebögen (Funktions- und Symptomskalen des EORTC QLQ-C3-Fragebogens) 1.240 Patientinnen aus 100 Zentren analysiert. Es zeigten sich keine signifikanten nachteiligen Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs. Im Allgemeinen wurde sogar eine numerische Verbesserung in allen Funktions- und Symptombereichen beobachtet (135). In der französischen prospektiven Studie PalomAGE wurde Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Versorgungsalltage bei Patientinnen ≥ 70 Jahre mit einem HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs in der Routineversorgung untersucht (136). Die Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und dem standardisierten Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten > 70 Jahre mit einer Krebserkrankung (Quality of Life Questionnaire-ELD14, EORTC QLQ-ELD14) analysiert und zeigte unter Therapie mit Palbociclib stabile Werte im 3- und 6-monatigen Verlauf, bzw. eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie PALOMA-3 (23). Die Daten legen nahe, dass auch bei älteren Patientinnen eine Behandlung mit Palbociclib ohne Einschränkung der Lebensqualität einhergeht (136).

Konsistent mit den Daten aus der Versorgungsrealtität zeigt sich in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durch die Gabe von Palbociclib kein negativer Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen.

<u>Unerwünschte Ereignisse</u>

Gesamtraten derUE aller Grade, Schwerwiegende UE (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), UE, die zum Abbruch der Kombinationstherapie führen und UE, die zum Tod führen:

Bei Betrachtung der Gesamtraten der UE zeigt sich für UE aller Grade sowohl in der Studie PALOMA-2 (HR 95%-KI: 1,50 [1,26; 1,77]; p < 0,0001), als auch in der Studie PALOMA-4 (HR 95%-KI: 4,12 [3,09; 5,49]; p < 0,0001) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Letrozol.

Auch bei den Schweren UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ist der Unterschied statistisch signifikant zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Letrozol (PALOMA-2: (HR 95%-KI: 4,65 [3,59; 6,03]; p < 0,0001); PALOMA-4: (HR 95%-KI: 11,29 [7,73; 16,47]; p < 0,0001). Diese signifikanten Unterschiede beruhen wesentlich auf für die Patientinnen nicht spürbaren Laborparametern z. B. Neutropenien. Wie

in der multizentrischen Beobachtungsstudie MADELINE gezeigt wurde, weisen Patientinnen mit einer Neutropenie keine schlechtere Lebensqualität auf als Patientinnen ohne Neutropenie (137). Die Bedeutung von Veränderungen bezüglich Laborparametern wird nachfolgend im Rahmen der häufigen UE diskutiert.

Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich SUE, UE, die zum Abbruch der Kombinationstherapie bzw. UE, die zum Tod führen zwischen den Behandlungsarmen in der Meta-Analyse.

Gesamtraten der UE von besonderem Interesse (AESI):

Für die UE von besonderem Interesse gibt es bei den gemäß Studienbericht präspezifizierten AESI Erkrankung der Linse (basierend auf Daten der Studie PALOMA-2 und der Meta-Analyse), Interstitielle Lungenkrankheit (basierend auf Daten der Meta-Analyse) sowie Torsade de pointes/QT-Verlängerung (basierend auf Daten der Studie PALOMA-2 und der Meta-Analyse) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol sind – basierend auf den Daten der Meta-Analyse – bei den AESI Febrile Neutropenie zu beobachten (alle Grade bzw. Schwere AESI (RR 95%-KI: 9,84 [1,29; 74,98]; p = 0,0274). Es gibt keine Unterschiede bei den schwerwiegenden AESI zwischen den Behandlungsarmen

Endpunkt Häufige UE, Häufige Schwere UE und SUE nach SOC und PT:

SOC Gefäßerkrankungen: In der SOC Geßäßerkrankungen besteht – basierend auf Daten der Meta-Analyse – ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Palbociclib + Letrozol (UE aller Grade HR 95%-KI: 0,68 [0,53; 0,87]; p = 0,0021). Dies zeigt sich insbesondere bei dem PT Hitzewallung. Es gibt keine signifikanten Unterschiede bei den häufigen schweren UE zwischen den Behandlungsarmen

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ist basierend auf den Daten der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Therapie von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Letrozol zu beobachten (häufige UE alle Grade: HR 95%-KI: 7,56 [5,79; 9,89]; p < 0,0001; häufige schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 (HR 95%-KI: 28,77 [15,33; 53,99]; p < 0,0001). Dieser zeigt sich insbesondere bei den PT Neutropenie, febrile Neutropenie und Leukopenie, aber auch bei den PT Anämie und Thrombozytopenie. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den SUE.

Die Ereignisse sind zum großen Teil vom CTCAE-Grad 1 oder 2, also nicht behandlungsbedürftig, sondern verlangen Beobachtung. Veränderungen von Laborparametern sind durch die Patientin überwiegend nicht direkt spür- oder wahrnehmbar. Daten aus der Versorgungsrealität belegen, dass die häufig unter Palbociclib-Therapie auftretenden Neutropenien keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben, wie in der Beobachtungsstudie MADELINE gezeigt werden konnte (137). Anhand der Fragebögen Short

Form-12 (SF-12) und Center of Epidemiologic Studies Depression Scale, 10-item Version (CES-D-10), die von den Patientinnen zu Baseline und bei jedem Behandlungszyklus ausgefüllt wurden, war eine Neutropenie mit keiner Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert. Schmerzen und Fatigue traten bei Patientinnen mit einer Neutropenie nicht vermehrt auf (137). Eine retrospektive Multicenterstudienalyse von 14 Zentren im Vereinigten Königreich (United Kingdom, UK) untersuchte die Wirksamkeit einer Erstlinientherapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei älteren Patienten (> 75 Jahre) mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom. Die Daten zeigten, dass im Versorgungsalltag ähnliche Nebenwirkungen auftreten wie in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4, diese jedoch durch eine Dosisreduktion gut auszugleichen sind, ohne dass die Effektivität der Therapie dadurch negativ beeinflusst wird (128). In Einzelfällen wurden jedoch febrile Neutropenien beobachtet, wie sie bei chemotherapieassoziierten Neutropenien sehr häufig sind. Klinische Manifestationen einer febrilen Neutropenie wie z. B. neutropenische Sepsen oder neutropenische Infektionen traten bei keiner Patientin auf. Zu einem Therapieabbruch führten die febrilen Neutropenien bei **keiner** Patientin.

Ursache für die beobachteten Ergebnisse bei den Blutwerten ist eine bekannte, durch den Wirkmechanismus von Palbociclib verursachte Myelosuppression. Der suppressive Effekt von Palbociclib beruht auf einem Zellzyklusarrest (= Verweilen) und nicht einem apoptotischen (= Zelltod) Effekt wie bei den zytotoxischen Chemotherapien. Auf dieser Basis ist auch die Palbociclib-induzierte Myelosuppression durch zeitlich überschaubare Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung vollständig reversibel (138, 139). Unter chemotherapeutischer Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs wird – abhängig von der eingesetzten Substanz – die Häufigkeit febriler Neutropenien zwischen ca. 23 % und 98 % angegeben. Dabei haben insbesondere Patientinnen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ein erhöhtes Risiko unter chemotherapeutischer Behandlung eine febrile Neutropenie zu entwickeln (140). In der Regel sind die meisten das Blutsystem betreffenden UE, die bei der Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren typischerweise häufig auftreten, mit Dosisanpassungen oder supportiven Therapien adäquat zu behandeln (141).

Insgesamt zeigten sich unter der Therapie mit Palbociclib + Letrozol in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 nur wenige Ereignisse, die für die Patientinnen direkt wahrnehmbar sind. Dies stimmt überein mit Daten aus dem Versorgungsalltag, die belegen, dass sich eine Veränderung von Laborparametern, wie z. B. eine Neutropenie, nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen auswirkt. Schmerzen und Fatigue traten bei Patientinnen mit einer Neutropenie nicht vermehrt auf (137).

Während der Behandlung mit Palbociclib sind regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds angezeigt, um mögliche hämatologische Toxizitäten durch die Therapie frühzeitig zu erkennen und eine ensprechende Dosisanpassung vorzunehmen.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wird in der Studie PALOMA-2 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol festgestellt (häufige UE: HR 95%-KI: 1,46 [1,16; 1,83]; p = 0,0011). In der Studie PALOMA-4 wird kein signifikanter

Unterschied ezwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Bei differenzierter Betrachtung der dazugehörigen PT wird in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol aufgrund von oralem Herpes und Rhinitis ersichtlich. Es treten vor allem Ereignisse vom Grad 1 und 2 auf. Bei den SUE sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Grundsätzlich ist oraler Herpes mit virostatischen Salben jedoch gut behandelbar. Auch eine Rhinitis ist mit abschwellenden Nasensprays oder beispielsweise Meersalznasensprays gut in den Griff zu bekommen.

SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen: In der SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen zeigt sich nur beim PT Hyperglykämie in der Studie PALOMA-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung von Palbociclib + Letrozol. Es gibt basierend auf den Daten der Meta-Analyse keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, weder auf SOC noch auf PT-Ebene.

SOC Untersuchungen: Die Ergebnisse in der SOC Untersuchungen basierend auf den Daten der Meta-Analyse (Gesamtraten) zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Letrozol (häufige UE: HR 95%-KI: 2,37 [1,97; 2,86]; $p < 0,0001$); häufige Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3: HR 95%-KI: 11,50 [7,24; 18,25]; $p < 0,0001$). Hier zeigt sich ein analoges Bild zur SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Bei der SOC Untersuchungen handelt es sich ebenfalls vornehmlich um hämatologischen UE (häufige UE: Hämoglobin erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt, Thrombozytenzahl vermindert, Erythrozytenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt; häufige Schwere UE: Alaninaminotransferase erhöht, Neutrophilenzahl erniedrigt, Thrombozytenzahl vermindert, Leukozytenzahl erniedrigt), die für die Patientinnen in der Regel nicht spür- oder wahrnehmbar und darüber hinaus durch transiente Dosisanpassungen überwiegend gut handhabbar und zudem reversibel sind.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: In der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ist basierend auf der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol zu beobachten. Da auch vermehrt Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 auftreten (HR 95%-KI: 3,56 [1,69; 7,51]; $p = 0,0004$) sind diese fazitrelevant. Bei differenzierter Betrachtung der dazugehörigen PT wird ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol aufgrund von Schleimhautentzündungen und Fieber ersichtlich. Es gibt keine signifikanten Unterschiede bei den SUE zwischen den Behandlungsarmen.

Schleimhautentzündungen (Mukositis) gehören zu den häufigen Nebenwirkungen systemischer Therapien (20) und können den gesamten Verdauungstrakt betreffen. Es treten jedoch im Palbociclib + Letrozol-Arm – mit Ausnahme der bereits erwähnten Stomatitis – durch Schleimhautentzündungen hervorgerufene typische Symptome, beispielsweise Diarrhö, nicht signifikant häufiger auf als im Placebo + Letrozol-Arm. Fieber ist ebenfalls eine häufige Begleiterkrankung systemischer Therapien, v. a. auch von Chemotherapien, bei denen häufig

eine chemotherapieassoziierte Neutropenie auftritt. Tritt unter einer Behandlung mit Palbociclib Fieber auf, ist der sofortige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika indiziert, um der Weiterentwicklung zu einer potenziell lebensbedrohlichen Infektion vorzubeugen bzw. diese sofort und effektiv zu behandeln (20). Patientinnen, die mit Palbociclib behandelt werden, sollten vom behandelnden Arzt angehalten werden, Fieberepisoden unverzüglich zu melden (1).

SOC Augenerkrankungen: In der SOC Augenerkrankungen ist ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungusten der Therapie von Palbociclib + Letrozol zu beobachten (häufige UE aller Grade: [HR 95%-KI: 1,33 [1,01; 1,75]; p = 0,0403]). Da die Ereignisse in die Zielgrößenkategorie nicht-schwere Nebenwirkungen fallen, ist dies jedoch nicht fazitrelevant. Der PT verstärkte Tränensekretion zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol. Die Ereignisse sind überwiegend vom CTCAE-Grad 1.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich nur beim PT Schmerzen im Oropharynx ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung von Palbociclib + Letrozol, es gibt basierend auf den Daten der Meta-Analyse keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, weder auf SOC noch auf PT-Ebene.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ist basierend auf den Daten der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol zu beobachten (häufige UE: HR 95%-KI: 1,42 [1,15; 1,74]; p = 0,0011). Bei differenzierter Betrachtung der dazugehörigen PT wird ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol aufgrund von Alopezie ersichtlich. Es treten überwiegend Ereignisse vom Grad 1 auf, dies entspricht einer bei näherer Betrachtung sichtbaren Ausdünnung des Haares. Schwerwiegendere Fälle, wie sie unter Chemotherapie oftmals auftreten (142), bleiben aus. So kommt es zum Beispiel unter der Therapie mit einigen Taxanen bei mehr als 80 % der Patienten zu einem ausgeprägten Haarverlust, der mehr als 50 % des Haarvolumens betrifft (48, 52).

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ist basierend auf den Daten der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol zu beobachten (häufige UE aller Grade: HR 95%-KI: 1,37 [1,15; 1,63]; p = 0,0005). Bei differenzierter Betrachtung der dazugehörigen PT zeigt sich beim PT Stomatitis ein bewertungsrelevanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol, ebenso beim PT Mundulzeration. Es gibt keine signifikanten Unterschiede bei den häufigen schweren UE und den SUE zwischen den Behandlungsarmen.

Stomatitis ist eine häufige Begleiterscheinung von systemischen Therapien. Eine Entzündung der Mundschleimhaut tritt nicht nur bei einer Chemotherapie auf, sondern wird auch bei zielgerichteten Therapien wie Everolimus häufig beobachtet. So war Stomatitis in der

Everolimus-Zulassungsstudie BOLERO-2, in der postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs behandelt wurden, das am häufigsten auftretende UE. Auch schwere Stomatitiden vom Grad 3 oder 4 traten unter Everolimus gegenüber dem Vergleichsarm gehäuft auf (8 % vs. 1 %) (143). Dem Auftreten von Stomatitiden und Mundulzerationen kann durch gute Mundpflegemaßnahmen und entsprechende Kontrolle durch den Zahnarzt vorgebeugt werden, außerdem sind sie gut therapierbar (20).

Es zeigen sich jedoch auch bei einer Vielzahl der betrachteten SOC und den dazugehörigen dargestellten PT keine relevanten Behandlungseffekte: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen des Immunsystems, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Herzerkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.

Palbociclib ist seit seiner Erstzulassung im Februar 2015 in den USA vielfach bei Brustkrebspatientinnen eingesetzt worden. Nebenwirkungen der Therapie mit Palbociclib betreffen vor allem das Blutsystem, hierbei handelt es sich um Nebenwirkungen, die typischerweise bei der Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren auftreten. (141). Ursache hierfür ist eine bekannte, durch den Wirkmechanismus von Palbociclib verursachte Myelosuppression. Der suppressive Effekt von Palbociclib beruht auf einem Zellzyklusarrest und ist daher durch zeitlich überschaubare Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung vollständig reversibel (138, 139). Es wird empfohlen, dass die Behandlung mit Palbociclib von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht wird (1). Durch regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds und eine Überwachung der Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sind die unter einer Therapie mit Palbociclib auftretenden Nebenwirkungen gut in den Griff zu bekommen.

In der Summe ergibt sich für die unter der Kategorie Unerwünschte Ereignisse zusammengefassten Endpunkte ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Kombination aus Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol; dieser ist nach Berücksichtigung der vorstehenden Argumente jedoch insgesamt als von geringem Ausmaß einzustufen. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil als sehr gut handhabbar und überdies auch ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol. Dieses Gesamtbild wird auch durch die verfügbaren, gepoolten Langzeitdaten nach insgesamt fünf Jahren Nachbeobachtung der drei randomisierten Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3 bestätigt: Palbociclib zeichnet sich durch ein bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil aus, kumulative oder verzögerte Toxizitäten traten nicht auf (144).

Zusatznutzen in der Gesamtschau:

Brustkrebs ist mit jährlich rund 66.800 Neuerkrankungen (Prognose für das Jahr 2022) die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Durch Erfolge in der adjuvanten Behandlung konnte die Überlebenszeit von Patientinnen mit Brustkrebs zwar verlängert und die Rate an Metastasierungen gesenkt werden. Damit verbunden fand allerdings über die Zeit eine negative Selektion von Patientencharakteristika statt, d. h., dass die Patientinnen, die unter den verbesserten Therapiebedingungen noch Metastasen ausbilden, überwiegend diejenigen sind, die bereits zur Erstdiagnose das ungünstigere Risikoprofil aufwiesen. Es besteht daher weiterhin ein sehr großer Bedarf für verbesserte Therapieoptionen des Brustkrebses in der metastasierten Situation.

In der für diesen Endpunkt ausgewerteten Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 kann bezüglich des OS ein numerischer Vorteil der Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol festgestellt werden. Aufgrund der in der retrospektiven Analyse von Versorgungsdaten und in der von Piezzo et al. (2020) durchgeführten Meta-Analyse gezeigten positiven Effekte der Behandlung mit Palbociclib, ist davon auszugehen, dass die Kombinationstherapie mit Palbociclib + Letrozol sowohl im klinischen Setting als auch im Behandlungsalltag einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erzielt.

Bei der Betrachtung der Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zeigt sich im patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt PFS ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil der Kombination Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol, der sich auch in den Studien aus der Versorgungsrealität widerspiegelt. Entgegen den Ergebnissen aus großen Registerstudien aus den USA (120, 126) zeigt sich in den zur Bewertung vorliegenden RCTs aufgrund der bereits diskutierten Verzerrung kein Überlebensvorteil zugunsten der Palbociclib-Kombinationstherapie. Eine Verlängerung des PFS ermöglicht – wie im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben – ein Hinauszögern des Krankheitsfortschritts und der Umstellung auf neue Maßnahmen bzw. Therapien, die mit neuen und teilweise stärkeren Nebenwirkungen verbunden sind. Unter Therapie mit Palbociclib + Letrozol kann neben der deutlichen Verlängerung des PFS gegenüber der zVT Letrozol auch eine signifikante Verbesserung in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 beobachtet werden. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie stellt für die Patientinnen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Dem Zusatznutzen der Therapie mit Palbociclib hinsichtlich der Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib bei den UE gegenüber; diese betreffen zum großen Teil nicht unmittelbar wahrnehmbare Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Veränderungen von Laborparametern werden in der Regel für den Patienten erst dann relevant, wenn sie durch den Arzt als behandlungsbedürftig eingestuft werden. Die häufig auftretenden UE Neutropenie und Leukopenie sind durch Dosisanpassungen gut kontrollierbar und spiegeln sich nicht in einer klinischen Manifestation im Sinne

neutropenischer Infektionen und Sepsen wider. Ursache für die Veränderung von Laborparametern ist eine bekannte, durch den Wirkmechanismus von Palbociclib verursachte Myelosuppression, die jedoch nicht – wie z. B. bei zytotoxischen Chemotherapien – auf einem apoptotischen Effekt, sondern auf einem Zellzyklusarrest beruht und daher durch zeitlich überschaubare Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung vollständig reversibel ist (138, 139). Daten aus der Versorgungsrealität bestätigen zudem, dass eine Dosisreduktion nicht mit einer Verminderung der Therapieeffektivität einhergeht und keinen negativen Einfluß auf die Lebensqualität der Patientinnen hat (128, 136, 145).

Patientenrelevante Symptome wie Stomatitis, Alopezie, verstärkte Tränensekretion, Schleimhautentzündungen und oraler Herpes, sind im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen und sind im Allgemeinen von milder Ausprägung und gut durch den behandelnden Arzt kontrollierbar. Es ist wichtig hervozuheben, dass die hier aufgeführten statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Palbociclib + Letrozol hinsichtlich einiger UE nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergehen. Dies belegen sowohl die Daten aus der vorliegenden PALOMA-2-Studie als auch die Daten aus der Versorgungsrealität (145).

Die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol hat damit **keinen negativen** Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen und es werden ebenfalls keine vermehrten Therapieabbrüche aufgrund von UE im Palbociclib + Letrozol-Arm in der PALOMA-2-Studie berichtet.

Zusammengefasst zeigt sich für Palbociclib + Letrozol eine signifikante und klinisch relevante erhebliche Verlängerung des PFS und der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie sowie ein Erhalt der Lebensqualität gegenüber der Letrozol-Monotherapie. Bereits die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie der nachweisliche Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität begründen für sich genommen die Ableitung eines **geringen Zusatznutzens** von Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT. Dies gilt auch unter Berücksichtigung des geringeren Nutzens bei den Unerwünschten Ereignissen, die im Allgemeinen sehr gut handhabbar sind. Weitere Unerwünschte Ereignisse kamen im Zeitverlauf nicht hinzu, sodass kein Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib + Letrozol vorliegt (146). Durch zusätzliche Betrachtung der signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des PFS ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol.

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 4-131: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
(Behandlung von) Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	gering
HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich vorgelegt wurde.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt wurden.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[19], Molenberghs 2010[20]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[21]) 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[22]) 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

[19] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[20] 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.
[21] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[22] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-270. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 16. Dezember 2021 - in Kraft getreten am 23. März 2022. 2022.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010, zuletzt geändert durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August BGBl I S 2324. 2019. Verfügbar unter: http://bundesrecht.juris.de/am-nutzenv/. [Zugriff am: 11.02.2022]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24. Januar Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2022. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf. [Zugriff am: 11.02.2022]
6. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451.
7. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®) - Modul 4A - Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1744/2016-11-22_Palbociclib_Modul4A.pdf. [Zugriff am: 04.04.2022]

8. Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study Of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole For The Treatment Of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment For Advanced Disease. Version 3.1. 2017.
9. Pfizer Inc. . Statistical Analysis Plan A5481027 (PALOMA-4): A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3 STUDY Of Palbociclib (Oral CDK 4/6 Inhibitor Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole For The Treatment Of Previously Untreated Asian Postmenopausal Women With ER(+), HER2(-) Advanced Breast Cancer. Version 2.0. 2020.
10. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. Cancer J. 2009;15(5):401-5.
11. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.
12. Saad ED, Buyse M. Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents. Ann Oncol. 2016;27(3):373-8.
13. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. J Clin Oncol. 2003;21(10):2045-7.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2013 (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1)Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf. [Zugriff am: 01.04.2022]
15. Center for Drug Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2018:1-19.
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. (EMA/CHMP/205/95)Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 01.04.2022]
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Draft 2016 (EMA/CHMP/205/95 Rev.5)Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf. [Zugriff am: 01.04.2022]
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
19. Conde-Estevez D, Tusquets I, Servitja S, Martinez-Garcia M, Salas E, Albanell J. An overview of randomized clinical trials in metastatic breast cancer: variables affecting regulatory drug approval. Anticancer Drugs. 2014;25(9):992-7.
20. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des

Mammakarzinoms. AWMF-Registernummer: 032-045OLk, Kurzversion 4.3 - Juni 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf. [Zugriff am: 07.04.2022]
21. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Mammakarzinom der Frau. 2018.
22. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;373(3):209-19.
23. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Annals of Oncology. 2016;27(6):1047-54.
24. Harbeck N, Dieras V, Finn R, Gelmon K, Walshe J, Shparyk Y, et al. Abstract P5-19-01: Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported general health status compared with letrozole alone in ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer. Cancer Research. 2018;78(4_Supplement):P5-19-01-P5-19-01.
25. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast. 2018;37:154-60.
26. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. J Clin Oncol. 2006;24(7):1090-8.
27. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psychooncology. 2009;18(12):1273-80.
28. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:46.
29. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. Ann Oncol. 2010;21(1):7-12.
30. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012 Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129. [Zugriff am: 01.04.2022]
31. Brooks N, Campone M, Paddock S, Shortenhaus S, Grainger D, Zummo J, et al. Approving cancer treatments based on endpoints other than overall survival: an analysis of historical data using the PACE Continuous Innovation Indicators™ (CII). Drugs Context. 2017;6:212507.
32. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. Bmj. 2017;359:j4530.
33. Johnson JR, Ning YM, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: the food and drug administration experience. J Natl Cancer Inst. 2011;103(8):636-44.
34. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. J Clin Oncol. 2003;21(7):1404-11.

35. Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. J Natl Cancer Inst. 2010;102(4):230-43.
36. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. . 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-4_en.pdf. [Zugriff am: 01.04.2022]
37. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017;28(10):2340-66.
38. Cleeland CS, Mayer M, Dreyer NA, Yim YM, Yu E, Su Z, et al. Impact of symptom burden on work-related abilities in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: Results from a substudy of the VIRGO observational cohort study. Breast. 2014;23(6):763-9.
39. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.
40. Giesinger JM, Wintner LM, Zabernigg A, Gamper EM, Oberguggenberger AS, Sztankay MJ, et al. Assessing quality of life on the day of chemotherapy administration underestimates patients' true symptom burden. BMC Cancer. 2014;14:758.
41. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. JAMA Oncol. 2015;1(6):778-84.
42. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf. [Zugriff am: 01.04.2022]
43. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wockel A, Kuhn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. Breast Care (Basel). 2015;10(2):95-100.
44. Chen Q, Li S, Wang M, Liu L, Chen G. Health-Related Quality of Life among Women Breast Cancer Patients in Eastern China. Biomed Res Int. 2018;2018:1452635.
45. Kameo SY, Sawada NO, editors. Quality of life and adverse reactions caused by chemotherapy in breast cancer: an integrative review2016.
46. 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. [Zugriff am: 04.04.2022]
47. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Onkotrone® (Mitoxantron). Stand: März 2021.
48. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane® (Paclitaxel) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Stand: April. 2021.
49. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Riboepi® (Epirubicinhydrochlorid). Stand: März 2020.

50. Baxter Holding B.V. Fachinformation Caelyx (Doxorubicin) pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: August 2021.
51. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Adrimedac® (Doxorubicinhydrochlorid) 2 mg/ml Infusionslösung. Stand: März 2022.
52. Sanofi Mature IP. Fachinformation Taxotere® (Doxetaxel) 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml. Stand: Dezember 2021.
53. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2014;14(6):929-40.
54. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. BMC Cancer. 2015;15:554.
55. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020. [Zugriff am: 02.06.2022]
56. Kahan Z, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M, Carrasco E, Ciruelos E, Muñoz M, et al. Health-related quality of life with palbociclib plus endocrine therapy versus capecitabine in postmenopausal patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes in the PEARL study. Eur J Cancer. 2021;156:70-82.
57. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. Clin Med Insights Oncol. 2015;9:137-47.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf. [Zugriff am: 02.06.2022]
59. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0 - Updated September 2019. Verfügbar unter: https://euroqol.org/publications/user-guides/. [Zugriff am: 04.04.2022]
60. Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer Open; 2014.
61. Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsky 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.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.06.2022]
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-

268-5235/2018-09-20_AM-RL-XII_Palbociclib-Verlaengerung-Befristung_D-264_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.04.2022]

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib (Mammakarzinom). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6936/2020-10-15_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.04.2022]
65. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(1):25-35.
66. Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: Expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. Breast Cancer Research. 2016;18 (1) (no pagination)(67).
67. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). Breast Cancer Res Treat. 2020;183(2):419-28.
68. Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with ER+/HER2- advanced breast cancer as first-line treatment. Curr Med Res Opin. 2016:1-22.
69. Zheng J, Yu Y, Durairaj C, Diéras V, Finn RS, Wang DD. Impact of Dose Reduction on Efficacy: Implications of Exposure-Response Analysis of Palbociclib. Target Oncol. 2021;16(1):69-76.
70. Turner NC, Finn RS, Martin M, Im SA, DeMichele A, Ettl J, et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. Annals of Oncology. 2018;29(3):669-80.
71. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, et al. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. Clin Breast Cancer. 2020;20(2):e173-e80.
72. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-29.
73. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. Ann Oncol. 2018;29(4):888-94.
74. Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M, et al. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal

growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. Int J Clin Oncol. 2019;24(3):274-87.
75. Masuda N, Mukai H, Inoue K, Rai Y, Ohno S, Mori Y, et al. Neutropenia management with palbociclib in Japanese patients with advanced breast cancer. Breast Cancer. 2019;26(5):637-50.
76. Masuda N, Mukai H, Inoue K, Rai Y, Ohno S, Ohtani S, et al. Analysis of subsequent therapy in Japanese patients with hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer who received palbociclib plus endocrine therapy in PALOMA-2 and -3. Breast Cancer. 2021;28(2):335-45.
77. Im SA, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim SB, et al. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. J Glob Oncol. 2019;5:1-19.
78. Gelmon K, Walshe JM, Mahtani R, Joy AA, Karuturi M, Neven P, et al. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2. Breast. 2021;59:321-6.
79. Gelmon KA, Cristofanilli M, Rugo HS, DeMichele AM, Joy AA, Castrellon A, et al. Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy in North American women with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. Breast J. 2020;26(3):368-75.
80. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-36.
81. Finn RS, Liu Y, Zhu Z, Martin M, Rugo HS, Diéras V, et al. Biomarker Analyses of Response to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Women with Treatment-Naïve Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2020;26(1):110-21.
82. Finn RS, Cristofanilli M, Ettl J, Gelmon KA, Colleoni M, Giorgetti C, et al. Treatment effect of palbociclib plus endocrine therapy by prognostic and intrinsic subtype and biomarker analysis in patients with bone-only disease: a joint analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 clinical trials. Breast Cancer Res Treat. 2020;184(1):23-35.
83. Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, et al. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. Oncologist. 2019;24(12):1514-25.
84. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. Anticancer Drugs. 2018;29(3):271-80.
85. ClinicalTrials.gov. Study Of Letrozole With Or Without Palbociclib (PD-0332991) For The First-Line Treatment Of Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer. 2019. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00721409. [Zugriff am: 04.04.2022]
86. ClinicalTrials.gov. Study Of Letrozole With Or Without Palbociclib (PD-0332991) For The First-Line Treatment Of Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer - Study results. 2019. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00721409. [Zugriff am: 04.04.2022]
87. EU CTR. Phase 1/2, Open-Label, Randomized Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Letrozole Plus PD 0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) and Letrozole Single Agent for the First-Line Treatment of ER Positive, HER2 Negative

Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002392-27. [Zugriff am: 04.04.2022]

88. EU CTR. Phase 1/2, Open-Label, Randomized Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Letrozole Plus PD 0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) and Letrozole Single Agent for the First-Line Treatment of ER Positive, HER2 Negative Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women - Results. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002392-27/results. [Zugriff am: 04.04.2022]
89. WHO-ICTRP. Phase 1/2, Open-label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Letrozole Plus Pd 0332991 (Oral Cdk 4/6 Inhibitor) And Letrozole Single Agent For The First-line Treatment Of Er Positive, Her2 Negative Advanced Breast Cancer In Postmenopausal Women. 2020. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00721409. [Zugriff am: 04.04.2022]
90. European Medicines Agency (EMA). Clinical reports for IBRANCE - Initial Marketing Authorisation: PALOMA-1. 2018. Verfügbar unter: https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search. [Zugriff am: 04.04.2022]
91. ClinicalTrials.gov. A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2). 2020. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01740427. [Zugriff am: 04.04.2022]
92. ClinicalTrials.gov. A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2) - Results. 2020. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01740427. [Zugriff am: 04.04.2022]
93. EU CTR. A Randomized, Multicenter, Double Blind Phase 3 Study of PD 0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti Cancer Treatment for Advanced Disease 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004601-27. [Zugriff am: 04.04.2022]
94. EU-CTR. A Randomized, Multicenter, Double Blind Phase 3 Study of PD 0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti Cancer Treatment for Advanced Disease - Results. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004601-27/results. [Zugriff am: 04.04.2022]
95. WHO-ICTRP. A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study Of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole For The Treatment Of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti Cancer Treatment For Advanced Disease. 2020. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740427. [Zugriff am: 04.04.2022]
96. European Medicines Agency (EMA). Clinical reports for IBRANCE - Initial Marketing Authorisation: PALOMA-2. 2018. Verfügbar unter: https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search. [Zugriff am: 04.04.2022]

97. ClinicalTrials.gov. A Study Of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole VS. Placebo+ Letrozole For 1st Line Treatment Of Asian Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer [PALOMA-4]. 2022. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02297438. [Zugriff am: 04.04.2022]
98. ClinicalTrials.gov. A Study Of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole VS. Placebo+ Letrozole For 1st Line Treatment Of Asian Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer [PALOMA-4] - Results. 2022. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02297438. [Zugriff am: 04.04.2022]
99. WHO-ICTRP. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study OF Palbociclib (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole For The Treatment Of Previously Untreated Asian Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer. 2022. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02297438. [Zugriff am: 04.04.2022]
100. European Medicines Agency (EMA). Clinical reports for IBRANCE - Initial Marketing Authorisation: PALOMA-4. 2018. Verfügbar unter: https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search. [Zugriff am: 04.04.2022]
101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/269/#nutzenbewertung. [Zugriff am: 04.04.2022]
102. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 508 - Palbociclib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-74. Auftrag A17-15. Version: 1.0. Stand: 28. April 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1806/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_Addendum.pdf. [Zugriff am: 04.04.2022]
103. Pfizer Inc. Clinical Study Report A5481003 (PALOMA-1): Phase 1/2, Open-label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Letrozole Plus PD 0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) And Letrozole Single Agent For The First-Line Treatment Of ER Positive, HER2 Negative Advanced Breast Cancer In Postmenopausal Women -Efficacy (Overall Survival) Update. 2018.
104. Pfizer Inc. Final Clinical Study Report A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease. 2022.
105. Pfizer Inc. Full Clinical Study Report A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease. 2016.
106. Pfizer Inc. Clinical Study Report A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease - Efficacy Update. 2017.
107. Pfizer Inc. Clinical Study Report A5481027 (PALOMA-4): A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of Palbociclib (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Previously Untreated

Asian Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer. Final Clinical Study Report. 2021.
108. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. PALOMA-2: Zusatzanalysen. 2022.
109. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. PALOMA-4: Zusatzanalysen. 2022.
110. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021.
111. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. Breast Cancer Res Treat. 2011;128(3):795-805.
112. Chinese Anti-Cancer Association. Breast cancer screening guideline for Chinese women. Cancer Biol Med. 2019;16(4):822-4.
113. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinome (Frauen) - Inzidenz und Mortalität. Diagnosejahr 1998-2020. Stand: 20. Dezember 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. [Zugriff am: 06.04.2022]
114. Xu F, Jiang Z. CSCO BC guideline: updates for hormone receptor-positive breast cancer in 2020. Translational Breast Cancer Research. 2020;1.
115. Llombart-Cussac A, Pivot X, Biganzoli L, Cortes-Funes H, Pritchard KI, Pierga JY, et al. A prognostic factor index for overall survival in patients receiving first-line chemotherapy for HER2-negative advanced breast cancer: an analysis of the ATHENA trial. Breast. 2014;23(5):656-62.
116. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? Br J Cancer. 2015;112(9):1445-51.
117. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. Ann Oncol. 2010;21(11):2169-74.
118. Yamamura J, Kamigaki S, Fujita J, Osato H, Komoike Y. The Difference in Prognostic Outcomes Between De Novo Stage IV and Recurrent Metastatic Patients with Hormone Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer. In Vivo. 2018;32(2):353-8.
119. Cheng HF, Tsai YF, Huang CC, Lien PJ, Wang YL, Hsu CY, et al. Clinical outcomes and metastatic behavior between de novo versus recurrent HER2-positive metastatic breast cancer: A 17-year single-institution cohort study at Taipei Veterans General Hospital. J Chin Med Assoc. 2022;85(1):88-94.
120. Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, et al. 169P Overall survival with first-line palbociclib plus an aromatase inhibitor (AI) vs AI in metastatic breast cancer: A large real-world database analysis. Annals of Oncology. 2022;33:S202.
121. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4: Zusatzanalysen. 2022.
122. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. J Clin Epidemiol. 2004;57(9):898-910.

123. Yost KJ, Eton DT. Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. Eval Health Prof. 2005;28(2):172-91.
124. Dieras V, Rugo HS, Schnell P, Gelmon K, Cristofanilli M, Loi S, et al. Long-term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 2018.
125. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Brustkrebs: Spezielle Situationen 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_15_Brustkrebs_Spezielle_Situationen.pdf. [Zugriff am: 11.06.2022]
126. DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. Breast Cancer Res. 2021;23(1):37.
127. Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Layman RM. Real-world effectiveness of palbociclib plus letrozole vs letrozole alone for metastatic breast cancer with lung/liver metastases: Flatiron database analysis [abstract]. In: Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2022;82(4 Suppl):Abstract nr P1-18-20. 2022.
128. El Badri S, Tahir B, Balachandran K, Bezecny P, Britton F, Davies M, et al. Palbociclib in combination with aromatase inhibitors in patients ≥ 75 years with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative advanced breast cancer: A real-world multicentre UK study. Breast. 2021;60:199-205.
129. Mycock K, Zhan L, Hart K, Taylor-Stokes G, Milligan G, Atkinson C, et al. Real-world treatment of patients with palbociclib for HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: the Europe IRIS study. Future Oncology. 2021;18(3):349-62.
130. Mycock K, Zhan L, Taylor-Stokes G, Milligan G, Ghale A, Mitra D. 177P: Real World Treatment Patterns and Clinical Outcomes Associated with Palbociclib Combination Therapy in Germany: Results from the IRIS Study - Presented at the (Virtual) Annual ESMO Breast Cancer Conference; May, 23-24, 2020; Berlin, Germany 2020.
131. Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, et al. Progression free survival and overall survival of CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. 2020.
132. Tesch H, Abenhardt W, Depenbusch R, Fischer D, Göhler T, Hempel C, et al. Versorgungsrealität im Therapiemanagement bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs: Eine retrospektive Erhebung in 17 deutschen Zentren. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Leipzig 2016.
133. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf [Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer]). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.01.2022]

134. De Laurentiis M, König A, Davis K, Mitra D, Nuzzo C, Ajmera M, et al. 334P Health related quality of life in women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer treated in real world settings in Italy and Germany. Annals of Oncology. 2018;29.
135. Karuturi M, Rocque G, Cappelleri J, Blum J, McCune S, Telivala B, et al. Abstract P1-18-25: Real-world quality of life (QoL) in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC) treated with palbociclib: A patient-reported outcome (PRO) analysis from POLARIS. Cancer Research. 2022;82:P1-18.
136. Brain E, Pulido M, Paillaud E, Grosjean J, Mina W, Caillet P, et al. Feasibility of palbociclib in women aged 70 and older with resistant and/or pretreated advanced breast cancer in the PALOMAGE study - San Antonio Breast Cancer Symposium - December 7-10. 2021. S. 64-5.
137. Richardson D, Zhan L, Reynolds M, Odom D, Hollis K, Mitra D, et al. The effect of neutropenia on patient-reported functioning and quality of life (QOL) among palbociclib participants of the MADELINE study. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):1064-.
138. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2008;8(3):193-204.
139. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. Clin Cancer Res. 2016;22(8):2000-8.
140. Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. Breast Care (Basel). 2014;9(4):239-45.
141. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. Oncologist. 2017;22(9):1039-48.
142. Rugo H, Lacouture M, Payne A. Chemotherapy-induced alopecia. 2018. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-induced-alopecia. [Zugriff am: 17.09.2020]
143. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(6):520-9.
144. Finn RS, Rugo HS, Gelmon KA, Cristofanilli M, Colleoni M, Loi S, et al. Long-Term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination with Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Updated Analysis with up to 5 Years of Follow-Up. Oncologist. 2021;26(5):e749-e55.
145. Richardson D, Zhan L, Reynolds M, Odom D, Hollis K, Mitra D, et al. 501 Poster - The impact of advanced or metastatic breast cancer or its treatment on productivity, energy, and physical activity among palbociclib participants of the MADELINE study. European Journal of Cancer. 2020;138:S100-S1.
146. Pfizer Inc. Periodic Safety Update Report 13 for Palbociclib. 27 September 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[23] 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

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.2 „Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

Tabelle 4-132 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Datenbankname	Embase Classic + Embase 1947 to 2022 April 01
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.04.2022
Zeitsegment	1947 bis 01.04.2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (6)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	breast cancer.mp. or exp breast cancer/	634.648
2	breast neoplas*.mp. or exp breast tumor/ or Breast Neoplasms/	621.182
3	breast carcinoma.mp. or exp breast carcinoma/	118.807
4	exp breast carcinogenesis/ or breast.mp. or exp *breast/	902.279
5	mamma*.mp.	613.931
6	4 or 5	1.420.747
7	cancer*.mp.	4.232.423
8	carcinom*.mp.	1.418.958
9	tumo?r*.mp.	3.771.865
10	exp *neoplasms/ or neoplas*.mp.	4.413.544
11	7 or 8 or 9 or 10	6.642.736
12	6 and 11	830.176
13	1 or 2 or 3	682.925
14	12 or 13	833.082
15	palbociclib.mp. or exp palbociclib/	5.015
16	PD-0332991.mp.	712
17	"PD 0332991".mp.	712
18	PD0332991.mp.	169
19	"0332991".mp.	712
20	ibrance.mp.	185
21	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	5.233
22	14 and 21	3.395
23	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.065.133
24	22 and 23	643

Tabelle 4-133 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 01, 2022
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.04.2022
Zeitsegment	1946 bis 01.04.2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (6)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	breast cancer.mp.	309.467
2	exp Breast Neoplasms/ or breast neoplas*.mp. or exp Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/	326.472
3	breast carcinoma.mp.	26.396
4	exp *Breast/ or breast.mp. or exp Inflammatory Breast Neoplasms/	559.525
5	mamma*.mp.	529.333
6	4 or 5	1.021.143
7	cancer*.mp.	2.079.506
8	carcinom*.mp.	953.018
9	tumo?r*.mp.	2.351.659
10	neoplas*.mp.	3.190.884
11	7 or 8 or 9 or 10	4.466.093
12	6 and 11	533.519
13	1 or 2 or 3	417.179
14	12 or 13	534.242
15	palbociclib.mp.	1.431
16	PD-0332991.mp.	94
17	"PD 0332991".mp.	94
18	PD0332991.mp.	84
19	"0332991".mp.	94
20	ibrance.mp.	28
21	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1.478
22	14 and 21	942
23	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.055.197
24	22 and 23	175

Tabelle 4-134 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Libary nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2022	
Zeitsegment	Januar 2022	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	breast cancer.mp.	40.070
2	exp Breast Neoplasms/ or breast neoplas*.mp.	14.685
3	breast carcinoma.mp.	1.732
4	exp *Breast/ or breast.mp.	56.350
5	mamma*.mp.	4.693
6	4 or 5	59.300
7	cancer*.mp.	193.478
8	carcinom*.mp.	48.000
9	tumo?r*.mp.	88.627
10	exp *Neoplasms/ or neoplas*.mp.	99.228
11	7 or 8 or 9 or 10	254.558
12	6 and 11	45.376
13	1 or 2 or 3	42.222
14	12 or 13	45.376
15	palbociclib.mp.	523
16	PD-0332991.mp.	52
17	"PD 0332991".mp.	52
18	PD0332991.mp.	9
19	"0332991".mp.	52
20	ibrance.mp.	25
21	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	526
22	14 and 21	455

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	04.04.2022
Suchstrategie	(breast cancer OR breast neoplasm)[Condition or disease] (Palbociclib OR PD-0332991) [Intervention/treatment]
Treffer	204

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.04.2022
Suchstrategie	(breast cancer) AND (Palbociclib OR PD-0332991 OR 0332991) [Search Term]
Treffer	60

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	04.04.2022
Suchstrategie	Palbociclib OR PD-0332991 OR Ibrance [Search Term]
Treffer	547 Treffer aus 378 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4
(1)	Rugo, H.; Dieras, V.; Gelmon, K. A.; Finn, R.; Slamon, D.; Miguel, M.; Neven, P.; Ettl, J.; Shparyk, Y.; Mori, A.; Lu, D. R.; Bhattacharyya, H.; Bartlett, C. H.; Iyer, S.; Johnston, S.Harbeck, N.. 2016. Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naA[spacing macron]ve postmenopausal patients with ER+ HER2-metastatic breast cancer (MBC): results from PALOMA-2. Annals of oncology, 27	A7 Publikationstyp
(2)	Mendoza, L.. 2018. The therapeutic effects of specific cdk4/6-inhibitors in treating hr-positive, her2-negative advanced breast cancer. Klinicka Onkologie, 31(4)	A7 Publikationstyp
(3)	Harding, E.. 2015. Palbociclib for hormone receptor-positive breast cancer. Lancet Oncology, 16(7): e318	A7 Publikationstyp
(4)	Fasching, P. A.; Delea, T. E.; Lu, Y. S.; De Boer, R.; Hurvitz, S. A.; Moynahan, A.; Chandiwana, D.; Lanoue, B.; Hu, H.; Thuerigen, A.O'Shaughnessy, J.. 2021. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Ribociclib Plus Fulvestrant versus Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Treatment of HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. Cancer management and research, 13: 8179-8189	A7 Publikationstyp
(5)	Eiger, D.; Wagner, M.; Ponde, N. F.; Nogueira, M. S.; Buisseret, L.de Azambuja, E.. 2020. The impact of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors (CDK4/6i) on the incidence of alopecia in patients with metastatic breast cancer (BC). Acta Oncologica, 59(6): 723-725	A7 Publikationstyp
(6)	Connolly, R. M.Stearns, V.. 2013. Postmenopausal hormone receptorpositive advanced breast cancer. Oncology, 27(6)	A7 Publikationstyp
(7)	Burki, T. K.. 2017. Palbociclib improves survival in advanced breast cancer. Lancet Oncology, 18(1): e1	A7 Publikationstyp
(8)	Abraham, J.. 2015. Palbociclib and letrozole for ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. The journal of community and supportive oncology, 13(3): 83-86	A7 Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01037790	Phase II Trial of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor PD 0332991 in Patients With Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037790	A5 Studientyp
(2)	NCT01320592	PD0332991/Paclitaxel in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320592	A2 Intervention
(3)	NCT01602887	Relative Bioavailability Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602887	A5 Studientyp
(4)	NCT01684215	A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A CDK4/6 Inhibitor, As Single Agent In Japanese Patients With Advanced Solid Tumors Or In Combination With Letrozole For The First-Line Treatment Of Postmenopausal Japanese Patients With ER (+) HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684215	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(5)	NCT01709370	Letrozole and CDK 4/6 Inhibitor for ER Positive, HER2 Negative Breast Cancer in Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709370	A5 Studientyp
(6)	NCT01723774	PD 0332991 and Anastrozole for Stage 2 or 3 Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723774	A5 Studientyp
(7)	NCT01823835	A Study of GDC-0810 Single Agent or in Combination With Palbociclib and/or a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist in Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823835	A2 Intervention
(8)	NCT01864746	A Study of Palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Normal Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864746	A1 Patienten-population
(9)	NCT01942135	Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942135	A2 Intervention
(10)	NCT01976169	Phase 1b Study of PD-0332991 in Combination With T-DM1(Trastuzumab-DM1). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976169	A2 Intervention
(11)	NCT02008734	Randomized Phase II Study to Assess PD 0332991 in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008734	A2 Intervention
(12)	NCT02028507	Phase III Palbociclib With Endocrine Therapy vs. Capecitabine in HR+/HER2- MBC With Resistance to Aromatase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028507	A2 Intervention
(13)	NCT02040857	Palbociclib in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Invasive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040857	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(14)	NCT02142868	Expanded Access Study Of Palbociclib (PD-0332991) In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR-Positive, Her2-Negative Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Therapy Is Deemed Appropriate. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142868	A5 Studientyp
(15)	NCT02296801	A Phase II Randomized Study Evaluating the Biological and Clinical Effects of the Combination of Palbociclib With Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Post-Menopausal Women With Estrogen-Receptor Positive Primary Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296801	A1 Patienten-population
(16)	NCT02384239	A Study of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Tamoxifen as Treatment for Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384239	A2 Intervention
(17)	NCT02389842	PIPA: Combination of PI3 Kinase Inhibitors and PAlbociclib. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389842	A2 Intervention
(18)	NCT02400567	Efficacy of Letrozole + Palbociclib Combination as Neoadjuvant Treatment of Stage II-IIIA PAM 50 ROR-defined Low or Intermediate Risk Luminal Breast Cancer, in Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400567	A1 Patienten-population
(19)	NCT02448420	Study of Palbociclib and Trastuzumab With Endocrine Therapy in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448420	A2 Intervention
(20)	NCT02448771	A Study of Palbociclib in Combination With Bazedoxifene in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448771	A2 Intervention
(21)	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(22)	NCT02491983	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Letrozole in Patients With ER+, HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491983	A3 Vergleichs-therapie
(23)	NCT02499146	Palbociclib Pharmacokinetics Study In Postmenopausal Chinese Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499146	A5 Studientyp
(24)	NCT02513394	PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513394	A1 Patienten-population
(25)	NCT02530424	Neo-Adjuvant Treatment With Palbociclib: Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During and After Treatment . ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530424	A5 Studientyp
(26)	NCT02536742	Palbociclib in Molecularly Characterized ER-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536742	A5 Studientyp
(27)	NCT02549430	To Reverse ENDocrine Resistance Trial - PD 0332991 Monotherapy vs PD 0332991 in Combination With the Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549430	A3 Vergleichs-therapie
(28)	NCT02592083	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Slowly Proliferating Hormone Receptor Positive Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592083	A1 Patienten-population
(29)	NCT02592746	A Study of Palbociclib With Exemestane Plus GnRH Versus Capecitabine in Premenopausal Women With HR+ MBC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592746	A2 Intervention
(30)	NCT02599714	Study of AZD2014 and Palbociclib in Patients With Estrogen Receptor Positive (ER+) Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599714	A2 Intervention
(31)	NCT02600923	Palbociclib Plus Letrozole For Postmenopausal Women With HR(+) HER2(-) Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Is Deemed Appropriate. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600923	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(32)	NCT02603679	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Luminal B-type Tumors and Luminal A-type Tumors With Node Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603679	A1 Patienten-population
(33)	NCT02605486	Palbociclib in Combination With Bicalutamide for the Treatment of AR(+) Metastatic Breast Cancer (MBC). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605486	A2 Intervention
(34)	NCT02624973	PErsonalized TREatment of High-risk MAmmary Cancer - the PETREMAC Trial. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624973	A5 Studientyp
(35)	NCT02626507	Phase I Study of Combination of Gedatolisib With Palbociclib and Faslodex in Patients With ER+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626507	A2 Intervention
(36)	NCT02630693	Two Different Schedules of Palbociclib + Second Line Endocrine Therapy in Estrogen Receptor Positive, HER2 Neg Advanced/Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630693	A3 Vergleichs-therapie
(37)	NCT02668666	Palbociclib in Combination With Tamoxifen as First Line Therapy for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668666	A5 Studientyp
(38)	NCT02679755	Palbociclib In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02679755	A5 Studientyp
(39)	NCT02684032	A Study To Assess The Tolerability And Clinical Activity Of Gedatolisib In Combination With Palbociclib/Letrozole Or Palbociclib/Fulvestrant In Women With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684032	A2 Intervention
(40)	NCT02690480	Fulvestrant (F)+Placebo vs F+Palbociclib First Line for Postmenopausal Hormone Receptor+ Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690480	A2 Intervention
(41)	NCT02692755	Palbociclib / Letrozole or Fulvestrant in African American Women With HR+ HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692755	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(42)	NCT02738866	Palbociclib With Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer After Treatment With Palbociclib and an Aromatase Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738866	A5 Studientyp
(43)	NCT02760030	Fulvestrant or Aromatase Inhibitor and Palbociclib in Treating Older Patients With Hormone Responsive Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760030	A5 Studientyp
(44)	NCT02764541	Palbociclib and Endocrine Therapy for LObular Breast Cancer Preoperative Study (PELOPS). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764541	A1 Patienten-population
(45)	NCT02774681	Palbociclib in Treating Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774681	A5 Studientyp
(46)	NCT02778685	Pembrolizumab, Endocrine Therapy, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778685	A5 Studientyp
(47)	NCT02806050	Palbociclib and FES PET. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02806050	A5 Studientyp
(48)	NCT02871791	Palbociclib With Everolimus + Exemestane In BC. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871791	A5 Studientyp
(49)	NCT02894398	Study in Women With Advanced Breast Cancer Receiving Palbociclib With AI or Fulvestrant. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02894398	A5 Studientyp
(50)	NCT02897375	Palbociclib With Cisplatin or Carboplatin in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897375	A5 Studientyp
(51)	NCT02907918	Neoadjuvant Study of Palbociclib in Combination With Letrozole and Trastuzumab in Stage II-III ER+ HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907918	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(52)	NCT02913430	Treatment of Metastatic Breast Cancer With Fulvestrant Plus Palbociclib or Tamoxifen Plus Palbociclib. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913430	A2 Intervention
(53)	NCT02917005	PalbocIclib in PreMenopausal Women With ER Positive/HER-2 Negative MetAstatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917005	A1 Patienten-population
(54)	NCT02942355	Trial of Anastrozole and Palbociclib in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942355	A5 Studientyp
(55)	NCT02947685	Randomized, Open Label, Clinical Study of the Targeted Therapy, Palbociclib, to Treat Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947685	A1 Patienten-population
(56)	NCT03006172	To Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Inavolisib Single Agent in Participants With Solid Tumors and in Combination With Endocrine and Targeted Therapies in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006172	A5 Studientyp
(57)	NCT03007979	Alternative Dosing Schedule of Palbociclib in Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007979	A5 Studientyp
(58)	NCT03054363	Tucatinib, Palbociclib and Letrozole in Metastatic Hormone Receptor Positive and HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054363	A1 Patienten-population
(59)	NCT03065621	Neoadjuvant Biomarker ResearcH Study of Palbociclib Combined With Endocrine Therapy in Estrogen Receptor Positive/HER2 Negative Breast CAncer (NeoRHEA). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065621	A5 Studientyp
(60)	NCT03079011	PAlbociclib and Circulating Tumor DNA for ESR1 Mutation Detection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079011	A7 Publikations-typ

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(61)	NCT03128619	Copanlisib, Letrozole, and Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Stage I-IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128619	A2 Intervention
(62)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287	A2 Intervention
(63)	NCT03159195	Ibrance Real World Insights. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159195	A5 Studientyp
(64)	NCT03184090	Molecular Mechanisms of Resistance and Sensitivity to Palbociclib Re-challenge in ER+ mBC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184090	A5 Studientyp
(65)	NCT03220178	Impact of eHealth-support on Quality of Life in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Palbociclib and Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220178	A5 Studientyp
(66)	NCT03227328	CDK4/6-inhibitor or Chemotherapy, in Combination With ENDOcrine Therapy, for Advanced Breast Cancer / KENDO. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227328	A3 Vergleichs-therapie
(67)	NCT03238196	Fulvestrant, Palbociclib and Erdafitinib in ER+/HER2-/FGFR-amplified Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238196	A5 Studientyp
(68)	NCT03280303	Palbociclib in Real World Practice. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280303	A5 Studientyp
(69)	NCT03281902	Genetic Analysis in Blood and Tumor Samples From Patients With Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer Receiving Palbociclib and Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281902	A5 Studientyp
(70)	NCT03284723	PF-06804103 Dose Escalation in HER2 Positive and Negative (Negative Only in Part 2) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284723	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(71)	NCT03284957	Phase 1 / 2 Study of Amcenestrant (SAR439859) Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284957	A2 Intervention
(72)	NCT03285568	Patterns of Prescribing and Monitoring of Palbociclib. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285568	A5 Studientyp
(73)	NCT03304080	Anastrozole, Palbociclib, Trastuzumab and Pertuzumab in HR-positive, HER2-positive Metastatic Breast. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304080	A1 Patienten-population
(74)	NCT03322215	HR+/HER2- Advanced Breast Cancer and Endocrine Resistance. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322215	A2 Intervention
(75)	NCT03332797	A Study of GDC-9545 Alone or in Combination With Palbociclib and/or Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist in Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332797	A5 Studientyp
(76)	NCT03355157	A Randomized, Open-label, Multi-center Phase IV Study Evaluating Palbociclib Plus Endocrine Treatment Versus a Chemotherapy-based Treatment Strategy in Patients With Hormone Receptor Positive / HER2 Negative Breast Cancer in a Real World Setting (GBG 93 - PADMA Study).. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355157	A3 Vergleichs-therapie
(77)	NCT03377101	Fulvestrant and Palbociclib With or Without Copanlisib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377101	A2 Intervention
(78)	NCT03401359	The Resistance and Immune Response to Palbociclib in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401359	A5 Studientyp
(79)	NCT03423199	PAlbociclib Plus Tamoxifen for the Treatment of Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer Women - Asian studY. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423199	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(80)	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838	A5 Studientyp
(81)	NCT03439735	Determinants of Resistance to Endocrine Therapy and a Cyclin-dependent Kinases 4 and 6 (CDK4/6) Inhibitor for HR+ MBC. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439735	A5 Studientyp
(82)	NCT03445637	Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Efficacy of IBRANCE®. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445637	A5 Studientyp
(83)	NCT03447132	Fulvestrant Versus Fulvestrant Plus Palbociclib in Operable Breast Cancer Responding to Fulvestrant. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447132	A1 Patienten-population
(84)	NCT03455270	G1T48, an Oral SERD, Alone and in Combination With Palbociclib in ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455270	A2 Intervention
(85)	NCT03471663	A First-in-Human Study of D-0502 Alone and in Combination With Palbociclib in Women With Advanced or Metastatic ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471663	A2 Intervention
(86)	NCT03530696	T-DM1 and Palbociclib for Metastatic HER2 Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03530696	A2 Intervention
(87)	NCT03535506	Preoperative Palbociclib in Patients With DCIS of the Breast That Are Candidates for Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535506	A1 Patienten-population
(88)	NCT03560531	A Study of ZN-c5 in Subjects With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560531	A2 Intervention
(89)	NCT03560856	A Biomarker Study of Palbociclib + Fulvestrant for Second, and Third Line of Postmenopausal Women With hr+/her2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560856	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(90)	NCT03573648	Neoadjuvant Endocrine Therapy, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573648	A2 Intervention
(91)	NCT03609047	Adjuvant Palbociclib in Elderly Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609047	A1 Patienten-population
(92)	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616587	A2 Intervention
(93)	NCT03628066	Biological and Clinical Effects of Palbociclib With Ovarian Suppression and Letrozole in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628066	A5 Studientyp
(94)	NCT03633331	Palbociclib and Letrozole or Fulvestrant in Treating Patients With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633331	A5 Studientyp
(95)	NCT03644186	To Reduce the Use of Chemotherapy in Postmenopausal Patients With ER-positive and HER2-positive Breast Cancer (TOUCH). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644186	A1 Patienten-population
(96)	NCT03685331	HOPE: Olaparib, Palbociclib and Fulvestrant in Patients With BRCA Mutation-associated, HR+, HER2-metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685331	A2 Intervention
(97)	NCT03691493	Radiation Therapy, Palbociclib, and Hormone Therapy in Treating Breast Cancer Patients With Bone Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691493	A5 Studientyp
(98)	NCT03709082	Palbociclib in Estrogen Receptor Positive (ER+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709082	A1 Patienten-population
(99)	NCT03756090	The Combination of Palbociclib With ddEC-P as Neoadjuvant Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756090	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(100)	NCT03774472	Hydroxychloroquine, Palbociclib, and Letrozole Before Surgery in Treating Patients With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774472	A2 Intervention
(101)	NCT03809988	PALbociclib Rechallenge in horMone Receptor-posItive/HER2- Negative Advanced Breast Cancer (PALMIRA). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809988	A1 Andere Patienten-population
(102)	NCT03819010	Neoadjuvant Letrozole and Palbociclib in Patients With Stage II-IIIB Breast Cancer, HR+, HER2 -. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819010	A5 Studientyp
(103)	NCT03820830	Palbociclib for HR Positive / HER2-negative Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820830	A1 Patienten-population
(104)	NCT03854903	WI231696: Bosutinib, Palbocicilib and Fulvestrant for HR+HER2- Advanced Breast Cancer Refractory to a CDK4/6 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854903	A2 Intervention
(105)	NCT03870919	Locoregional Treatment and Palbociclib in de Novo, Treatment Naive, Stage IV ER+, HER2- Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03870919	A5 Studientyp
(106)	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	A5 Studientyp
(107)	NCT03900884	Palbociclib, Letrozole & Venetoclax in ER and BCL-2 Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03900884	A2 Intervention
(108)	NCT03921866	UK Ibrance Patient Program (IPP) Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921866	A5 Studientyp
(109)	NCT03959891	AKT Inhibitor, Ipatasertib, With Endocrine and CDK 4/6 Inhibitor for Patients With Metastatic Breast Cancer (TAKTIC). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959891	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(110)	NCT03969121	Neoadjuvant Hormonal Therapy Plus Palbociclib in Operable, Hormone Sensitive and HER2-Negative Primary Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03969121	A1 Patienten-population
(111)	NCT04047758	Palbociclib Combined With an Aromatase Inhibitor in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047758	A7 Publikations-typ
(112)	NCT04060862	A Study of Ipatasertib Plus Palbociclib and Fulvestrant Versus Placebo Plus Palbociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor Positive and HER2 Negative Locally Advanced Unresectable or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060862	A2 Intervention
(113)	NCT04072952	A Phase ½ Trial of ARV-471 Alone and in Combination With Palbociclib (IBRANCE®) in Patients With ER+/HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04072952	A2 Intervention
(114)	NCT04075604	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075604	A1 Patienten-population
(115)	NCT04109261	Analysis of Palbociclib Treatment in Patients With Advanced Breast Cancer Within a Compassionate Use Programe. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109261	A5 Studientyp
(116)	NCT04130152	Palbociclib Plus Letrozole in Hormone Receptor Positive Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130152	A5 Studientyp
(117)	NCT04137640	Palbociclib + Letrozole Versus Epirubicin + Cyclophosphamide and Sequential Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04137640	A3 Vergleichs-therapie
(118)	NCT04176354	Real-world Treatment Patterns and Effectiveness of Palbociclib and AI Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176354	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(119)	NCT04191499	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs Placebo + Palbociclib + Fulvestrant in Patients With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, Her2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191499	A2 Intervention
(120)	NCT04216576	A Study of the Use of Text Message Reminders to Take Palbociclib. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216576	A5 Studientyp
(121)	NCT04220476	CIMER: Combined Immunotherapies in Metastatic ER+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04220476	A3 Vergleichs-therapie
(122)	NCT04224272	A Study of ZW25 (Zanidatamab) With Palbociclib Plus Fulvestrant in Patients With HER2+/HR+ Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04224272	A1 Patienten-population
(123)	NCT04247633	High Risk ER+HER2- T1-2N0-1 Early Breast Cancer With Palbociclib Plus Endocrine Therapy(HIPEx). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04247633	A5 Studientyp
(124)	NCT04256941	Aromatase Inhibitor Therapy With or Without Fulvestrant for the Treatment of HR Positive Metastatic Breast Cancer With an ERS1 Activating Mutation, the INTERACT Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256941	A2 Intervention
(125)	NCT04288089	A Study of H3B-6545 in Combination With Palbociclib in Women With Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288089	A2 Intervention
(126)	NCT04289974	Predicted Biomarkers of CDK4/6 Inhibitors (Palbociclib) in ER-positive Metastasis Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04289974	A5 Studientyp
(127)	NCT04318223	Palbociclib Plus Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With a CDK4/6 Inhibitor in Combination With Hormonal Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318223	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(128)	NCT04334330	Palbociclib, Trastuzumab, Lapatinib and Fulvestrant Treatment in Patients With Brain Metastasis From ER Positive, HER-2 Positive Breast Cancer: A Multi-center, Prospective Study in China. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04334330	A1 Patienten-population
(129)	NCT04360941	PAveMenT: Palbociclib and Avelumab in Metastatic AR+ Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04360941	A2 Intervention
(130)	NCT04394247	Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes in Patients Diagnosed With HR+/HER2 Advanced/Metastatic Breast Cancer on Palbociclib + Aromatase Inhibitor (AI) Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394247	A5 Studientyp
(131)	NCT04436744	A Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Giredestrant Plus Palbociclib Compared With Anastrozole Plus Palbociclib for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive and HER2-Negative Untreated Early Breast Cancer (coopERA Breast Cancer). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04436744	A3 Vergleichs-therapie
(132)	NCT04460898	RW Treatment Patterns and Outcomes in Postmenopausal HR+/HER2- mBC Patients Treated With Palbociclib Plus Letrozole as Initial Endocrine Therapy at Community Oncology Practices in the U.S.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460898	A5 Studientyp
(133)	NCT04460911	Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients With HR+/HER2- mBC Receiving Palbociclib Combination Therapy in the US Community Oncology Setting.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460911	A5 Studientyp
(134)	NCT04478266	Amcenestrant (SAR439859) Plus Palbociclib as First Line Therapy for Patients With ER (+) HER2(-) Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04478266	A3 Vergleichs-therapie
(135)	NCT04483505	Rogaratinib, Palbociclib y Fulvestrant in Patients With Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483505	A2 Intervention
(136)	NCT04494958	Palbociclib and Binimetinib in Advanced Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04494958	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(137)	NCT04498481	TREATMENT AND MONITORING PATTERNS AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS RECEIVING PALBOCICLIB COMBINATION TREATMENT (WITH AI OR FULVESTRANT) FOR HR+/HER2- A/MBC IN A COMMUNITY ONCOLOGY SETTING.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498481	A5 Studientyp
(138)	NCT04498520	Abexinostat, Palbociclib, and Fulvestrant for the Treatment of Breast or Gynecologic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498520	A5 Studientyp
(139)	NCT04504331	Study of Infigratinib in Combination With Tamoxifen or With Fulvestrant and Palbociclib in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, FGFR Altered Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04504331	A2 Intervention
(140)	NCT04517318	Treatment After Palbociclib-containing Regimens. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04517318	A5 Studientyp
(141)	NCT04524728	Patterns of Treatment and Outcome of Palbociclib Plus Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04524728	A5 Studientyp
(142)	NCT04526028	Palbociclib in Combination With Fulvestrant Versus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer: A Real-world Study in China. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04526028	A5 Studientyp
(143)	NCT04546009	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Giredestrant Combined With Palbociclib Compared With Letrozole Combined With Palbociclib in Participants With Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (persevERA Breast Cancer). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546009	A3 Vergleichs-therapie
(144)	NCT04553133	PF-07104091 as a Single Agent and in Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553133	A2 Intervention
(145)	NCT04563507	Combined Immunotherapies in Metastatic ER+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04563507	A3 Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(146)	NCT04567420	DNA-Guided Second Line Adjuvant Therapy For High Residual Risk, Stage II-III, Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04567420	A1 Patienten-population
(147)	NCT04585724	Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585724	A5 Studientyp
(148)	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591431	A1 Patienten-population
(149)	NCT04606446	Study of PF-07248144 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04606446	A2 Intervention
(150)	NCT04653740	Omic Technologies to Track Resistance to Palbociclib in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653740	A5 Studientyp
(151)	NCT04654208	Swedish Ibrance Registries Insights (SIRI). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04654208	A5 Studientyp
(152)	NCT04660435	To Identify Primary Resistance to CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660435	A5 Studientyp
(153)	NCT04669587	ER+/HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (ENZENO Study). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669587	A5 Studientyp
(154)	NCT04671615	Demographics, Characteristics, Treatment Patterns and Clinical Outcomes of Palbociclib Treated Patients in Israel. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04671615	A5 Studientyp
(155)	NCT04708860	Feasibility of Fasting & Exercise in Pts With HR+ MBC. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04708860	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(156)	NCT04711252	A Comparative Study of AZD9833 Plus Palbociclib Versus Anastrozole Plus Palbociclib in Patients With ER-Positive HER2 Negative Breast Cancer Who Have Not Received Any Systemic Treatment for Advanced Disease.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04711252	A3 Vergleichs-therapie
(157)	NCT04735367	Study to Evaluate Overall Survival in Japanese Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04735367	A5 Studientyp
(158)	NCT04736576	Study to Evaluate Patient Reported Outcome (PRO) and Physical Activity in Japanese Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Endocrine Therapy or Endocrine Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736576	A5 Studientyp
(159)	NCT04767594	First-line Palbociclib and Endocrine Therapy for Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in the Real-world Setting.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04767594	A5 Studientyp
(160)	NCT04778982	Study of KN026 in Combination With Palbociclib With or Without Fulvestrant in Patients With Advanced HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778982	A1 Patienten-population
(161)	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802759	A2 Intervention
(162)	NCT04818632	AZD9833 China PK Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04818632	A2 Intervention
(163)	NCT04819243	PALbociclib Endocrine Therapy Followed by Talazo vs. Talazoz-Atezo Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04819243	A1 Patienten-population
(164)	NCT04841148	Avelumab or Hydroxychloroquine With or Without Palbociclib to Eliminate Dormant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04841148	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(165)	NCT04852081	Analysis of Therapy Sequence in Women With HR+, HER2 - mBC in Moscow: A Multicenter Retrospective Observational Study.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852081	A5 Studientyp
(166)	NCT04856371	Study of CYH33 in Combination With Endocrine Therapy With or Without Palbociclib in Patients With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856371	A2 Intervention
(167)	NCT04858516	Neoadjuvant Treatment With Palbociclib and Exemestane Plus Trastuzumab and Pyrotinib in Estrogen Receptor (ER)-Positive, HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858516	A1 Patienten-population
(168)	NCT04858997	Tumor Response Time of Palbociclib in Combination With AI in Real-world Chinese Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858997	A5 Studientyp
(169)	NCT04862663	Capivasertib + Palbociclib + Fulvestrant for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer (CAPItello-292).. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04862663	A2 Intervention
(170)	NCT04872608	A Study of Letrozole, Palbociclib, and Onapristone ER in People With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04872608	A2 Intervention
(171)	NCT04874025	Observational Analysis of Palbociclib Treatment in Patients With First Line Therapy for Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04874025	A5 Studientyp
(172)	NCT04916509	Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients Receiving Palbociclib Combinations for Hormone Receptor Positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HER2) Advanced/Metastatic Breast Cancer in the Arabian Gulf Region. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04916509	A5 Studientyp
(173)	NCT04920708	Fulvestrant, Ipatasertib and CDK4/6 Inhibition in Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer Patients Without ctDNA Suppression. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04920708	A2 Intervention
(174)	NCT04925856	Immunomonitoring of Breast Cancer Patients During Systemic Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925856	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(175)	NCT04937660	Treatment Patterns & Clinical Outcomes of Palbociclib Combinations in HR+HER2-MBC. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04937660	A5 Studientyp
(176)	NCT04946864	A Study to Investigate the Safety, Tolerability, of APG-2575 as a Single Agent or in Combination for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04946864	A2 Intervention
(177)	NCT04964934	Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04964934	A3 Vergleichs-therapie
(178)	NCT04985266	A Trial of Early Detection of Molecular Relapse With Circulating Tumour DNA Tracking and Treatment With Palbociclib Plus Fulvestrant Versus Standard Endocrine Therapy in Patients With ER Positive HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985266	A2 Intervention
(179)	NCT04992156	Prediction of 18F-FES-PET/CT Parameters on Palbociclib Combined With ET. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992156	A5 Studientyp
(180)	NCT05000736	Comparative Effectiveness of Palbociclib Plus AI Versus Fulvestrant for HR+/HER2- ABC. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05000736	A5 Studientyp
(181)	NCT05012644	Comparative Real World Tumor Response in Pre-menopausal Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Palbociclib + Aromatase Inhibitor or Aromatase Inhibitor Alone. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05012644	A5 Studientyp
(182)	NCT05043506	European Treatment Patterns and Outcomes Associated With First-Line CDK4/6 Inhibition and Hormonal Therapies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05043506	A5 Studientyp
(183)	NCT05051956	Evaluation of Geriatric Questionnaires to Predict Toxicities of CDK 4/6 Inhibitors in Older Breast Cancer Patients?. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05051956	A5 Studientyp
(184)	NCT05065411	Efficacy & Safety Evaluation of Enobosarm in Combo With Abemaciclib in Treatment of ER+HER2- Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05065411	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(185)	NCT05067530	Cyclin dEpendent Kinase in tRiple nEGatIVe brEast canceR - a „Window of Opportunity“ Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05067530	A2 Intervention
(186)	NCT05069038	Clinical Trial Assessing the Safety of Neoadjuvant Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069038	A1 Patienten-population
(187)	NCT05076695	Neoadjuvant With Trastuzumab, Pyrotinib Plus Palbociclib and Fulvestrant in HER2-positive, ER-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05076695	A1 Patienten-population
(188)	NCT05132101	Analysis of the Real-world Prescription Pattern of Palbociclib Combination Therapy With Aromatase Inhibitor as a First Line Therapy in Metastatic Breast Cancer Patients Using the National Health Insurance Claims Data in South Korea. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05132101	A5 Studientyp
(189)	NCT05135104	Study Of Real-World Evidence In Patients Treated With Palbociclib During a 2.5 Years Follow-Up Period. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05135104	A5 Studientyp
(190)	NCT05141240	A Real-world Analysis of Concomitant Medication Use Among Metastatic Breast Cancer Patients Treated With CDK4/6 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05141240	A5 Studientyp
(191)	NCT05153135	Description of Treatment Patterns and Description and Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs of Women With Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer Treated With CDK4/6 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05153135	A5 Studientyp
(192)	NCT05153187	Real-world Treatment Patterns of Endocrine Based Therapy Among Patients With Hormone Receptor-positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-negative (HR+/HER2-) Advanced Breast Cancer: An Analysis of Administrative Claims Data in Japan. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05153187	A5 Studientyp
(193)	NCT05155566	Treatment Patterns And Clinical Outcomes Among Patients in Latin America Receiving First Line Palbociclib Combinations For HR+/HER2- Advanced/Metastatic Breast Cancer In Real World Settings.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155566	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(194)	NCT05190094	Prediction of Treatment Efficacy of the Combination of Palbociclib/(Letrozole or Anastrozole) in First Line Metastatic Women With Luminal, HER2 Negative Advanced Breast Cancer, Using Infrared Laser Spectroscopy Analysis on Liquid Biopsies.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05190094	A5 Studientyp
(195)	NCT05207709	Ribociclib vs. Palbociclib in Patients With Advanced Breast Cancer Within the HER2-Enriched Intrinsic Subtype. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207709	A1 Patienten-population
(196)	NCT05226871	Palbociclib Continuation Study for Participants Continuing From Pfizer-sponsored Palbociclib Clinical Studies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05226871	A5 Studientyp
(197)	NCT05238831	SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05238831	A5 Studientyp
(198)	NCT05244434	Effects of Ribociclib and Palbociclib on Tumor and Blood Characteristics in Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05244434	A5 Studientyp
(199)	NCT05266105	A Phase 1 Study of Oral OP-1250 in Combination With Palbociclib in HR+/HER2- Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05266105	A2 Intervention
(200)	NCT05277935	Wearable Enhanced Fitness Tracking for Metastatic Breast Cancer Patients Using Endocrine Treatment and Palbociclib. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05277935	A5 Studientyp
(201)	NCT05293964	Phase I Study to Evaluate SCR-6852 Alone or in Combination in ER+, HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05293964	A2 Intervention
EU-CTR			
(202)	2011-005637-38	PHASE 2, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF PD 0332991 (ORAL CDK 4/6 INHIBITOR) MONOTHERAPY AND PD 0332991 IN COMBINATION WITH THE ENDOCRINE THERAPY TO WHICH THE PATIENT HAS PROGRESSED IN.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005637-38	A3 Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(203)	2013-000287-29	EARLY PREDICTION OF EFFICACY OF ENDOCRINE THERAPY IN BREAST CANCER: PILOT STUDY AND VALIDATION WITH 18F FLUOROESTRADIOL (FES) PET/CT. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000287-29	A3 Vergleichs-therapie
(204)	2013-001040-62	Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in patients with hormone-receptor positive, HER2 normal primary breast cancer with high relapse r.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001040-62	A1 Patienten-population
(205)	2013-002580-26	Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Fulvestrant (FASLODEX) with or without PD-0332991 (PALBOCICLIB) ± Goserelin in Women with Hormone Receptor-Positive, Her2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002580-26	A2 Intervention
(206)	2013-003170-27	Phase III study of Palbociclib (PD-0332991) in combination with Exemestane versus chemotherapy (capecitabine) in Hormonal Receptor (HR) positive/HER2 negative Metastatic Breast Cancer (MBC) patient.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003170-27	A3 Vergleichs-therapie
(207)	2014-000809-12	PREDIX Luminal A - Neoadjuvant response-guided treatment of slowly proliferating hormone receptor positive tumors. Part of a set of translational phase II trials based on molecular subtypes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000809-12	A1 Patienten-population
(208)	2014-000810-72	PREDIX Luminal B - Neoadjuvant response-guided treatment of estrogen receptor positive tumors with high proliferation or slow proliferation with metastatic nodes or young patients. Part of a set of.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000810-72	A1 Patienten-population
(209)	2014-000814-73	National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(210)	2014-000887-16	A phase II randomised study evaluating the biological and clinical effects of the combination of palbociclib with letrozole as neoadjuvant therapy in post-menopausal women with ER+ primary breast c.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000887-16	A1 Patienten-population
(211)	2014-001984-11	"Neo-Adjuvant Treatment with the CDK4,6 inhibitor Palbociclib in HER2-positive and ER-positive breast cancer: effect on Ki67 and apoptosis before, during and after treatment ". EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001984-11	A1 Patienten-population
(212)	2014-002560-33	Open-label, randomized, multicenter, international, parallel exploratory phase II study, comparing 3 FEC-3 Docetaxel chemotherapy to letrozole + palbociclib combination as neoadjuvant treatment of .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002560-33	A1 Patienten-population
(213)	2014-004226-18	Metasztatikus ER+ HER2- férfi emlőrák fulvestant és CKD 4/6 inhibitor palbociclib kezelésae többszörös megelőző kemoterápia, endokrin terápia és molekuláris célzott terápia után. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004226-18	A2 Intervention
(214)	2014-004698-17	A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004698-17	A3 Vergleichs-therapie
(215)	2014-004852-77	AN OPEN-LABEL, PHASE I/IIA STUDY OF GDC-0810 IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC ESTROGEN RECEPTOR POSITIVE BREAST CANCER. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004852-77	A2 Intervention
(216)	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: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005006-38	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(217)	2014-005181-30	PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study: A randomized phase III trial of Palbociclib with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone for hormone receptor.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005181-30	A1 Patienten-population
(218)	2014-005387-15	A Phase II Study of Palbociclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant for pretreated patients with ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005387-15	A2 Intervention
(219)	2015-001603-32	An open-label, multi-center, sINGlE arm clinical study to evaluate treatment efficacy and quality of life in women with hormone-receptor-positive, HER2-negative loco-regionally recurrent or metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001603-32	A5 Studientyp
(220)	2015-002437-21	A randomized, double-blind, parallel-group, multicentre, phase II study to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (FaslodexTM) 500mg with placebo and fulvestrant (FaslodexTM) 500mg in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002437-21	A2 Intervention
(221)	2015-003320-30	A Phase I/II Multicenter Study of the Combination of AZD2014 and Palbociclib on a background of Hormonal Therapy in Patients with Locally Advanced/Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003320-30	A2 Intervention
(222)	2015-003892-31	A multicenter, international, non-controlled, phase II trial to identify the molecular mechanisms of resistance and sensitivity to palbociclib re-challenge upon progression to a palbociclib combina.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003892-31	A5 Studientyp
(223)	2015-004231-12	Early identification of patients who benefit from palbociclib in addition to letrozole. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004231-12	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(224)	2015-004851-28	A Multicentre Phase 2 Study of SFX-01 Treatment and Evaluation in Patients with Estrogen Receptor (ER) Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004851-28	A2 Intervention
(225)	2016-000284-17	Phase II study of metronomic treatment with daily oral vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with advanced/metastatic HR+/HER2- breast cancer resistant to endocrine therapy (VinoMetro).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000284-17	A2 Intervention
(226)	2016-000879-24	Neoadjuvant Biomarker ResearcH Study of Palbociclib Combined with Endocrine Therapy in Estrogen Receptor Positive/ HER2 Negative Breast CAncer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000879-24	A5 Studientyp
(227)	2016-002893-11	A phase 2, international, multicenter, open-labeled, randomized trial of PAlbociclib and fulvestrant vs. Standard oral capecitabine In Patients with Hormone receptor positive/HER2 negative Advanced.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002893-11	A2 Intervention
(228)	2016-004107-31	Randomized clinical trial of concomitant chemoendocrine therapy versus chemotherapy followed by endocrine therapy as first line treatment of luminal B metastatic breast cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004107-31	A3 Vergleichs-therapie
(229)	2016-004191-22	PRECYCLE: Multicenter, randomized phase IV intergroup trial to evaluate the impact of e Health-based patient reported outcome (PRO) assessment on quality of life in patients with hormone receptor p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004191-22	A5 Studientyp
(230)	2016-004360-18	Randomized, open label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with hormone therapy driven by circulating DNA ESR1 mutation monitoring in est.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004360-18	A7 Publikations-typ

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(231)	2016-004482-89	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER PHASE IV STUDY EVALUATING PALBOCICLIB PLUS ENDOCRINE TREATMENT VERSUS A CHEMOTHERAPY-BASED TREATMENT STRATEGY IN PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE / HER.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004482-89	A3 Vergleichs-therapie
(232)	2017-000086-74	A pilot study of personalized biomarker-based treatment strategy or immunotherapy in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck „UPSTREAM“. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000086-74	A1 Patienten-population
(233)	2017-000419-17	A Randomized, Open Label, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib + Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy vs. Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy after Induction Treatm.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000419-17	A1 Patienten-population
(234)	2017-000690-36	A Phase ½ Study for the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamics Evaluation of SAR439859, Administered Orally as Monotherapy, then in Combination with Palbociclib in Postmenopausal.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000690-36	A2 Intervention
(235)	2017-002781-48	INTERNATIONAL, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE II CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CONTINUATION OF PALBOCICLIB IN COMBINATION WITH SECOND-LINE ENDOCRINE THERAPY IN H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002781-48	A1 Patienten-population
(236)	2017-005067-40	Phase II open-label, multicenter, randomized trial of neoadjuvant palbociclib in combination with hormonal therapy and HER2 blockade versus paclitaxel in combination with HER2 blockade for postmeno.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005067-40	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(237)	2018-000157-41	NEO21-RS: A phase II randomised study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with oestrogen suppression therapy versus oestrogen suppression therapy alone as neoadj.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000157-41	A1 Patienten-population
(238)	2018-001364-27	A PHASE ½ OPEN LABEL, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF ZN-C5 ALONE AND IN COMBINATION WITH PALBOCICLIB IN SUBJECTS WITH ESTROGEN-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001364-27	A2 Intervention
(239)	2018-001702-28	Neoadjuvant Letrozole and Palbociclib in patients with Stage II-IIIb breast cancer, HR (+) / HER2 (-) phenotype and Intermediate (18-25) or High (>25) Recurrence-Score by Oncotype-DX; analysis of R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001702-28	A1 Patienten-population
(240)	2018-002190-21	The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002190-21	A1 Patienten-population
(241)	2018-002553-30	A Phase II study of Adjuvant PALbociclib as an Alternative to CHemotherapy in Elderly patientS with high-risk ER+/HER2- early breast cancer (APPALACHES). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002553-30	A1 Patienten-population
(242)	2018-003553-19	A phase III open-label, multicenter, randomized trial of adjuvant palbociclib in combination with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for patients with hormone receptor positive / HER2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003553-19	A1 Patienten-population
(243)	2018-003612-45	TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45	A5 Studientyp
(244)	2018-004032-29	Effect of the moderate CYP3A4-inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of palbociclib. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004032-29	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(245)	2019-000221-45	Palbociclib plus fulvestrant in women with hormone receptor positive and human epidermal growth factor receptor type 2 negative locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000221-45	A2 Intervention
(246)	2019-001072-11	A PHASE IB/III STUDY OF IPATASERTIB PLUS PALBOCICLIB AND FULVESTRANT VERSUS PLACEBO PLUS PALBOCICLIB AND FULVESTRANT IN HORMONE RECEPTOR POSITIVE AND HER2 NEGATIVE LOCALLY ADVANCED UNRESECTABLE OR .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001072-11	A2 Intervention
(247)	2019-001334-34	Randomized, Non-comparative Neoadjuvant Phase II Study in Patients with ER+/HER2- Breast Cancer >= 2 cm with Safety Run-in, Assessing Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001334-34	A2 Intervention
(248)	2019-002455-42	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GDC-0077 PLUS PALBOCICLIB AND FULVESTRANT VERSUS PLACEBO PLUS PALBOCICLIB AND FULVESTRANT IN PA.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002455-42	A2 Intervention
(249)	2019-002956-18	Phase 2a Study of ZW25 in Combination with Palbociclib Plus Fulvestrant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002956-18	A2 Intervention
(250)	2019-004899-19	Adjuvant PalbOciclib + LetrOzole combination for hormone receptor positive / HER2-negative, Intermediate Risk breast cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004899-19	A5 Studientyp
(251)	2020-000119-66	A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GDC-9545 COMBINED WITH PALBOCICLIB COMPARED WITH LETROZOLE COMBINED WITH PALBOCICLI.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000119-66	A3 Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(252)	2020-001007-16	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE II, NEOADJUVANT STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF GDC-9545 PLUS PALBOCICLIB COMPARED WITH ANASTROZOLE PLUS PALBOCI.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001007-16	A1 Patienten-population
(253)	2020-001824-33	A randomized, multicenter, double-blind phase 3 study of SAR439859 plus palbociclib versus letrozole plus palbociclib for the treatment of patients with ER (+), HER2 (-) breast cancer who have not .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001824-33	A3 Vergleichs-therapie
(254)	2020-002276-12	SERENA-4: A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Phase III Study of AZD9833 (an Oral SERD) plus Palbociclib versus Anastrozole plus Palbociclib for the Treatment of Patients with Estrogen Recepto.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002276-12	A3 Vergleichs-therapie
(255)	2020-003429-41	NiVOlumab for Luminal advanced/metastatic breast cancer to Taper ct-dnA In endocrine REsistance (VOLTAIRE trial). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003429-41	A2 Intervention
(256)	2020-004637-20	A Phase Ib/III Randomised Study of Capivasertib plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo plus Palbociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Recep.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2 Intervention
(257)	2021-000546-17	SERENA-6: A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess Switching to AZD9833 (a Next Generation, Oral SERD) + CDK4/6 Inhibitor (Palbociclib or Abemaciclib) vs Continuing Aromatase Inhibitor.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000546-17	A3 Vergleichs-therapie
(258)	2021-002027-38	A Phase III, multicenter, open-label study of ribociclib vs. palbociclib in patients with advanced hormone receptor-positive/HER2-negative/HER2-Enriched breast cancer - HARMONIA trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002027-38	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(259)	2021-002301-10	postMONARCH: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Fulvestrant to Placebo plus Fulvestrant in Participants with HR+, HER2-, Advan.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002301-10	A2 Intervention
ICTRP			
(260)	ACTRN12616000931471	The Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Substudy addendum 1: Palbociclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000931471	A5 Studientyp
(261)	ACTRN12616001187437	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients with Metastatic Melanoma (MatchMel). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001187437	A1 Patienten-population
(262)	ACTRN12620000568910	Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Substudy Addendum 10 substudy 23, 24, 43, 44: Palbociclib and Avelumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000568910	A5 Studientyp
(263)	ACTRN12621001419853	A Study of OP-1250 in Combination with the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib in Adult Subjects with Advanced or Metastatic hormone receptor-positive (HR-positive), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-negative) Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001419853	A2 Intervention
(264)	ACTRN12621001436864	A study of a new combination of drugs (cetuximab, cobimetinib and palbociclib) in subjects with advanced or metastatic colorectal cancer who have failed all available standard therapies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001436864	A1 Patienten-population
(265)	ChiCTR1800018089	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period, Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Reference and Test Formulations of Palbociclib Capsule 125 mg Following Oral Administration in Healthy Subjects under Fasted Condition. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018089	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(266)	ChiCTR1800018112	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period, Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Reference and Test Formulations of Palbociclib Capsule 125 mg Following Oral Administration in Healthy Subjects under Fed Condition. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018112	A5 Studientyp
(267)	ChiCTR1900024998	Efficacy, tolerability, and safety of palbociclib combined with an aromatase inhibitor in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced breast cancer: a multi-center parallel-group randomized controlled trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024998	A7 Publikations-typ
(268)	ChiCTR1900026493	Palbociclib combined with letrozole versus epirubicin combined with cyclophosphamide and sequential docetaxel as neoadjuvant chemotherapy for inoperable postmenopausal estrogen receptor-positive breast cancer with low Ki67 expression: a prospective randomized controlled double-blind phase IV trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026493	A3 Vergleichs-therapie
(269)	ChiCTR2000034820	A multicenter, prospective clinical trial about the retainment of palbociclib in the subsequent treatment among HR+/ HER2-advanced breast cancer patients with heterogeneous disease progression after palbociclib plus endocrine therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034820	A1 Patienten-population
(270)	ChiCTR2000035487	A prospective cohort study of PET multi-parameters based on glucose metabolism and ER expression for predicting the efficacy of palbociclib combined with fulvestrant in the treatment of recurrent and metastatic breast cancer patients with visceral metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035487	A5 Studientyp
(271)	ChiCTR2000037206	Efficacy and safety of intensive adjuvant treatment with a CDK4/6 inhibitor in non-pCR patients with HR-positive HER2-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a prospective, multicenter, randomized, open-label phase II clinical study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037206	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(272)	ChiCTR2000039242	Palbociclib plus aromatase inhibitor/fulvestrant with ovarian function suppression versus docetaxel plus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative local recurrent or metastatic breast cancer: a multicentre, prospective, randomised, non-inferiority, phase 2 trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039242	A3 Vergleichs-therapie
(273)	ChiCTR2000039310	Platform Study of Genotyping Guided Precision Medicine for Rare Tumors in China. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039310	A5 Studientyp
(274)	CTRI/2017/03/008034	Study of Palbociclib taken together with letrozole for treatment of Post-Menopausal Women with Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008034	A5 Studientyp
(275)	CTRI/2020/05/025231	To study side effects and benefits of tablet Palbociclib in metastatic breast cancer patients within period of January 2016 till December 2018. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025231	A5 Studientyp
(276)	CTRI/2021/06/034372	Study in advanced Breast Cancer patients Who Have Not Received Any Treatment for their Advanced Disease with AZD9833 (an Oral SERD) plus Palbociclib versus Anastrozole plus Palbociclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/06/034372	A3 Vergleichs-therapie
(277)	DRKS00008195	Phase Ib/IIa Study of Palbociclib in MLL-rearranged Acute Leukemias AMLSG 23-14/Palbo-AL-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008195	A1 Patienten-population
(278)	EUCTR2011-005637-38-IT	NA. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005637-38-IT	A3 Vergleichs-therapie
(279)	EUCTR2013-000283-28-FR	_. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000283-28-FR	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(280)	EUCTR2013-003170-27-ES	A study for patients with advanced breast cancer (hormone receptor-positive, negative HER2 and resistance to non-steroidal aromatase inhibidors) comparing palbociclib + exemestane versus capecitabine. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003170-27-ES	A3 Vergleichs-therapie
(281)	EUCTR2014-000809-12-SE	PREDIX Luminal A - preoperative treatment of slowly growing hormone receptor positive breast cancer in patients older than 35 years without lymph node metastases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000809-12-SE	A1 Patienten-population
(282)	EUCTR2014-000810-72-SE	PREDIX Luminal B - preoperative treatment of patients with fast growing hormone receptor positive breast cancer or those with slowly growing tumors with lymphnode metastasis or young age. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000810-72-SE	A3 Vergleichs-therapie
(283)	EUCTR2014-001984-11-IT	"Neo-Adjuvant Treatment with the CDK4,6 inhibitor Palbociclib in HER2-positive and ER-positive breast cancer: effect on Ki67 and apoptosis before, during and after treatment ". ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001984-11-IT	A1 Patienten-population
(284)	EUCTR2014-003647-34-DE	Phase Ib/IIa study of palbociclib in MLL-rearranged acute leukemias. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003647-34-DE	A1 Patienten-population
(285)	EUCTR2014-003811-13-NL	Improving treatment selection in patients with cancer using a personalized screening test. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003811-13-NL	A5 Studientyp
(286)	EUCTR2014-003924-34-ES	A phase II trial to assess the activity and safety of Palbociclib in patients with well- and moderately-differentiated metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003924-34-ES	A1 Patienten-population
(287)	EUCTR2014-004226-18-HU	Metasztatikus ER+ HER2- férfi emlorák fulvestant és CKD 4/6 inhibitor palbociclib kezelésae többszörös megelozo kemoterápia, endokrin terápia és molekuláris célzott terápia után. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004226-18-HU	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(288)	EUCTR2014-004698-17-ES	A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic breast cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004698-17-ES	A3 Vergleichs-therapie
(289)	EUCTR2014-005006-38-ES	Clinical Trial in postmenopausic patient with locally advanced or metastatic breast cancer where the combination of Palbociclib and Trastuzumab with and without Letrozol will be assessed. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005006-38-ES	A1 Patienten-population
(290)	EUCTR2014-005181-30-AT	PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study: A randomized phase III trial of Palbociclib with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone for hormone receptor positive (HR+) / human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative early breast cancer - PALLAS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005181-30-AT	A1 Patienten-population
(291)	EUCTR2015-000515-41-CZ	A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND PHASE 2 STUDY OF PALBOCICLIB PLUS CETUXIMAB VERSUS CETUXIMAB FOR THE TREATMENT OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS-NEGATIVE, CETUXIMAB-NAÏVE PATIENTS WITH RECURRENT/METASTATIC SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK AFTER FAILURE OF ONE PRIOR PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY REGIMEN. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000515-41-CZ	A1 Patienten-population
(292)	EUCTR2015-001603-32-DE	Clinical trial in patients with advanced breast cancer (hormone receptor-positive, HER2-negative) receiving palbociclib and standard therapy with an aromatase inhibitor or fulvestrant after prior endocrine therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001603-32-DE	A5 Studientyp
(293)	EUCTR2015-001722-42-ES	Study to evaluate the safety and activity of Palbociclib (PD0332991), in patients with recurrent anaplasic oligodendroglioma or oligoastrocytome with the activity of the RB protein conserved. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001722-42-ES	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(294)	EUCTR2015-002437-21-ES	Clinical trial to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (FaslodexTM) 500mg with placebo versus fulvestrant (FaslodexTM) 500mg with PD-0332991 (Palbociclib), randomly assigned, as first line treatment for postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer, who have completed at least 5 years of hormonal therapy and remained disease free for more than 12 months following its completion or who have metastatic disease diagnosed from the beginning. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002437-21-ES	A2 Intervention
(295)	EUCTR2015-002752-27-DE	In this trial patients with newly diagnosed glioblastoma with an unmethylated MGMT-promoter are treated with targeted substances according to the results of a molecular and genomic characterization of their tumor tissue. One out of 3 drugs is given to the patient in combination with radiotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002752-27-DE	A1 Patienten-population
(296)	EUCTR2015-003320-30-GB	Phase I/II Study of AZD2014 given in combination with palbociclib on a background of fulvestrant for treatment of advanced ER + breast cancer that is locally advanced or has spread to other parts of the body. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003320-30-GB	A2 Intervention
(297)	EUCTR2015-003892-31-ES	A multicenter, international trial to identify the molecular mechanisms of resistance and sensitivity to palbociclib re-challenge upon progression to a palbociclib combination in metastatic breast cancer patients with positive estrogen receptor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003892-31-ES	A5 Studientyp
(298)	EUCTR2015-004231-12-NL	Early identification of patients who benefit from palbociclib in addition to letrozole. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004231-12-NL	A5 Studientyp
(299)	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(300)	EUCTR2016-000879-24-BE	Neoadjuvant Biomarker ResearcH Study of Palbociclib Combined with Endocrine Therapy in Estrogen Receptor Positive/ HER2 Negative Breast CAncer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000879-24-BE	A5 Studientyp
(301)	EUCTR2016-002893-11-SE	Study comparing palbociclib and fulvestrant versus capecitabine in patients with advanced breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002893-11-SE	A2 Intervention
(302)	EUCTR2016-004039-19-ES	Phase II multicenter trial of palbociclib in second line of advanced sarcomas with CDK4 overexpression. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004039-19-ES	A1 Patienten-population
(303)	EUCTR2016-004191-22-DE	PRECYCLE: Multicenter, randomized phase IV intergroup trial to evaluate the impact of e Health-based patient reported outcome (PRO) assessment on quality of life in patients with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer treated with Palbociclib and an aromatase inhibitor- or Palbociclib and Fulvestrant - PreCycle. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004191-22-DE	A5 Studientyp
(304)	EUCTR2016-004360-18-FR	Randomized, open label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with hormone therapy driven by circulating DNA ESR1 mutation monitoring in estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients PADA-1 (PAlbociclib and circulating tumor DNA for ESR1 mutation detection) - PADA-1. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004360-18-FR	A7 Publikations-typ
(305)	EUCTR2016-004482-89-DE	The study aims to compare the time-to-treatment failure of a palbociclib + endocrine therapy against a pre-chosen mono-chemotherapy in a real world setting. Time-to-treatment failure (TTF) is defined as time from randomization to discontinuation of treatment due to disease progression, treatment toxicity, patient's preference, or death. Furthermore the study will compare patient´s quality of life extensively. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004482-89-DE	A3 Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(306)	EUCTR2016-004660-19-DE	Inhibition of kinases CDK4/6 by Palbociclib in locally advanced/metastatic chordoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004660-19-DE	A1 Patienten-population
(307)	EUCTR2017-000419-17-DE	Randomized, Open Label, Clinical Study of the Targeted Therapy, Palbociclib, to treat Metastatic Breast Cancer (PATINA). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000419-17-DE	A1 Patienten-population
(308)	EUCTR2017-002781-48-ES	Palbociclib rechallenge in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer (PALMIRA). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002781-48-ES	A1 Patienten-population
(309)	EUCTR2017-005067-40-BE	A research study to reduce the use of chemotherapy in breast cancer treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005067-40-BE	A1 Patienten-population
(310)	EUCTR2018-000157-41-GB	NEO21-RS: A prospective study of the outcomes following 21-gene recurrence score directed neoadjuvant therapy in ER-positive, HER2-negative breast cancer patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000157-41-GB	A1 Patienten-population
(311)	EUCTR2018-001364-27-CZ	Clinical trial for patients with advanced breast cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001364-27-CZ	A2 Intervention
(312)	EUCTR2018-001702-28-ES	Treatment with Letrozol and Palbociclib combination in early Breast Cancer HR(+) / HER2(-). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001702-28-ES	A1 Patienten-population
(313)	EUCTR2018-003954-26-NL	CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003954-26-NL	A5 Studientyp
(314)	EUCTR2018-004032-29-NL	Changes in the amount of palbociclib in the blood when administered concomitant with erythromycin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004032-29-NL	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(315)	EUCTR2019-000221-45-IT	Palbociclib plus the drug fulvestrant in women with hormone receptor positive and human epidermal growth factor receptor type 2 negative locally advanced or with metastases breast cancer previously treated with a CDK4/6 inhibitor in combination with hormonal therapy: a multicenter, phase II trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000221-45-IT	A2 Intervention
(316)	EUCTR2019-001072-11-ES	A Study of Ipatasertib Plus Palbociclib and Fulvestrant Versus Placebo Plus Palbociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor Positive and HER2 Negative Locally Advanced Unresectable or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001072-11-ES	A2 Intervention
(317)	EUCTR2019-001334-34-BE	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001334-34-BE	A2 Intervention
(318)	EUCTR2019-001334-34-DE	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001334-34-DE	A2 Intervention
(319)	EUCTR2019-001334-34-FR	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001334-34-FR	A2 Intervention
(320)	EUCTR2019-004899-19-FR	Palbociclib plus letrozole for menopausal women with localized breast cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004899-19-FR	A5 Studientyp
(321)	EUCTR2020-001824-33-NL	Amcenestrant (SAR439859) plus palbociclib as first line therapy for patients with ER(+) HER2(-) advanced breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001824-33-NL	A3 Vergleichs-therapie
(322)	EUCTR2020-003395-41-NO	Ex vivo drug sensitivity in metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003395-41-NO	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(323)	EUCTR2020-004637-20-DK	Phase Ib/III Study of Capivasertib + Palbociclib + Fulvestrant as Treatment for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer (CAPItello-292). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004637-20-DK	A2 Intervention
(324)	EUCTR2020-004637-20-PL	Phase Ib/III Study of Capivasertib + Palbociclib + Fulvestrant as Treatment for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer (CAPItello-292). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004637-20-PL	A2 Intervention
(325)	EUCTR2020-004637-20-SE	Phase Ib/III Study of Capivasertib + Palbociclib + Fulvestrant as Treatment for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer (CAPItello-292). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004637-20-SE	A2 Intervention
(326)	EUCTR2021-000546-17-ES	A randomized, double-blind, Phase III Study of AZD9833 plus CDK4/6 inhibitor (palbociclib or abemaciclib) in patients with metastatic breast cancer with detectable ESR1 mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000546-17-ES	A3 Vergleichs-therapie
(327)	EUCTR2021-000546-17-HU	A randomized, double-blind, Phase III Study of AZD9833 plus CDK4/6 inhibitor (palbociclib or abemaciclib) in patients with metastatic breast cancer with detectable ESR1 mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000546-17-HU	A3 Vergleichs-therapie
(328)	EUCTR2021-002027-38-ES	Comparative study of ribociclib and palbociclib in patients with advanced hormone receptor-positive/HER2-negative/HER2-Enriched breast cancer - HARMONIA trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002027-38-ES	A1 Patienten-population
(329)	ISRCTN11264442	NEO21-RS: A prospective study of the outcomes following 21-gene recurrence score directed neoadjuvant therapy in ER-positive, HER2-negative breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11264442	A1 Patienten-population
(330)	ISRCTN38344105	National Lung Matrix Trial: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(331)	JPRN-JapicCTI-195033	A Study of Ipatasertib Plus Palbociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor Positive and HER2 Negative Locally Advanced Unresectable or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195033	A2 Intervention
(332)	JPRN-JMA-IIA00424	A Phase III Randomized, Double-Blind, Neoadjuvant Study of Hormonal Therapy plus Palbociclib versus Hormonal Therapy plus Placebo in Women with Operable, Hormone Sensitive and HER2-Negative Primary Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00424	A1 Patienten-population
(333)	JPRN-jRCT2011210033	A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess Switching to AZD9833 (a Next Generation, Oral SERD) + CDK4/6 Inhibitor (Palbociclib or Abemaciclib) vs Continuing Aromatase Inhibitor (Letrozole or Anastrozole)+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC Patients With Detectable ESR1Mutation Without Disease Progression During 1L Treatment With Aromatase Inhibitor+ CDK4/6 Inhibitor- A ctDNA Guided Early Switch Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210033	A3 Vergleichs-therapie
(334)	JPRN-jRCT2031200210	Amcenestrant (SAR439859) plus palbociclib as first line therapy for patients with ER(+) HER2(-) advanced breast cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200210	A2 Intervention
(335)	JPRN-jRCT2031200246	Study of PF-07248144 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200246	A2 Intervention
(336)	JPRN-jRCT2031210041	A Randomised, Double-Blind, Phase III Study of AZD9833 plusPalbociclib versus Anastrozole plus Palbociclib in Patients with ER-Positive HER2-Negative Breast Cancer Who Have Not Received Any Systemic Treatment for Advanced Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210041	A3 Vergleichs-therapie
(337)	JPRN-jRCT2031210364	ONO-4578-06: Phase I study of ONO-4578 and letrozole plus CDK4 /6 inhibitors in breast cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210364	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(338)	JPRN-jRCT2071200038	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-9545 Combined With Palbociclib Compared With Letrozole Combined With Palbociclib in Participants With Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071200038	A3 Vergleichs-therapie
(339)	JPRN-jRCTs021180028	JBCRG-M07(FUTURE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021180028	A5 Studientyp
(340)	JPRN-UMIN000015779	Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor in patients with hormone-receptor-positive, HER2-normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy "PENELOPEB". ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015779	A1 Patienten-population
(341)	JPRN-UMIN000029294	Fulvestrant with additional palbociclib in advanced or metastatic HR-positive HER2-negative breast cancer after progression to fulvestrant monotherapy. -FUTURE trial a multicenter study-. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029294	A2 Intervention
(342)	JPRN-UMIN000029954	Exploratory observational study on prediction based on PK / PD / PGx of efficacy and safety of palbociclib for patients with inoperable or recurrent breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029954	A5 Studientyp
(343)	JPRN-UMIN000035863	Prospective Cohort Study of Palbociclib for Postmenopausal Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035863	A5 Studientyp
(344)	JPRN-UMIN000036224	Safety and efficacy of Palbociclib in combination with endocrine therapy in ER-positive HER2-negative advanced breast cancer-multi-institutional retrospective study -KBCOG-14. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036224	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(345)	KCT0003217	A Study of Palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Normal Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003217	A1 Patienten-population
(346)	KCT0003346	The assess the safety and the clinical anti-tumor activity of exemestane plus GnRH agonist acetate in combination with palbociclib vs capecitabine in premenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003346	A2 Intervention
(347)	KCT0003820	A phase II study of palbociclib for recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumor (TET). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003820	A1 Patienten-population
(348)	KCT0004398	Implementation of targeted therapy during remission induction chemotherapy of de novo pediatric acute myeloid leukemia to improve rates of complete remission. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004398	A1 Patienten-population
(349)	KCT0004553	HIPEx (HIgh risk ER+HER2- T1-2N0-1 early breast cancer with Palbociclib plus Endocrine Therapy). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004553	A1 Patienten-population
(350)	KCT0006190	PALbociclib Endocrine therapy followed by Talazo vs. Talazo-Atezo (Young-PALETTA) study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006190	A2 Intervention
(351)	LBCTR2019020181	A Phase II Study of Ovarian Function Suppression And ExemesTane with or without PalbocIclib in PreMenopausal Women with ER positive / HER-2 negative MetAstatic Breast Cancer (FATIMA). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019020181	A2 Intervention
(352)	NCT00141297	A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141297	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(353)	NCT00420056	An Investigational Study Drug, Palbociclib (PD-0332991), Is Being Studied In Patients With Mantle Cell Lymphoma. Patients Must Have Received Prior Treatment(s) For Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420056	A1 Patienten-population
(354)	NCT00555906	An Investigational Drug, Palbociclib (PD-0332991), Is Being Studied In Combination With Velcade And Dexamethasone In Patients With Multiple Myeloma. Patients Must Have Received Prior Treatment For Multiple Myeloma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00555906	A1 Patienten-population
(355)	NCT01037790	PHASE II TRIAL OF THE CYCLIN-DEPEDENT KINASE INHIBITOR PD 0332991 IN PATIENTS WITH CANCER. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01037790	A5 Studientyp
(356)	NCT01111188	Trial of PD 0332991 Plus Bortezomib in Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01111188	A1 Patienten-population
(357)	NCT01209598	PD0332991 (Palbociclib) in Patients With Advanced or Metastatic Liposarcoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209598	A1 Patienten-population
(358)	NCT01227434	A Study of PD 0332991 in Patients With Recurrent Rb Positive Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227434	A1 Patienten-population
(359)	NCT01356628	A Clinical Research Study to Determine Whether PD 0332991 May Be Effective in Treating Patients With Liver Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01356628	A1 Patienten-population
(360)	NCT01522989	PD-0332991, 5-FU, and Oxaliplatin for Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01522989	A5 Studientyp
(361)	NCT01602887	Relative Bioavailability Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602887	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(362)	NCT01684215	A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A CDK4/6 Inhibitor, As Single Agent In Japanese Patients With Advanced Solid Tumors Or In Combination With Letrozole For The First-Line Treatment Of Postmenopausal Japanese Patients With ER (+) HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01684215	A5 Studientyp
(363)	NCT01701375	A Phase 1 Trial of TST of PD 0332991 Followed by Cytarabine and Mitoxantrone for Adults With Relapsed and Refractory Acute Leukemias and High-Risk Myelodysplasia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701375	A1 Patienten-population
(364)	NCT01709370	Letrozole and CDK 4/6 Inhibitor for ER Positive, HER2 Negative Breast Cancer in Postmenopausal Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709370	A5 Studientyp
(365)	NCT01723774	PD 0332991 and Anastrozole for Stage 2 or 3 Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01723774	A5 Studientyp
(366)	NCT01756768	A Single-Radiolabeled Dose Mass Balance Study To Investigate The Absorption, Metabolism, And Excretion Of [14C] Palbociclib (PD-0332991) In Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01756768	A1 Patienten-population
(367)	NCT01756781	A Drug-Drug Interaction Study To Investigate The Potential For Multiple Doses Of Palbociclib (PD-0332991) To Alter The Pharmacokinetics Of Oral Midazolam In Adult Healthy Women of Non-Childbearing Potential. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01756781	A1 Patienten-population
(368)	NCT01802476	A Study Comparing the Plasma Drug Exposure of an Oral Dose of Palbociclib (PD-0332991) to an Intravenous Dose of Palbociclib (PD-0332991). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01802476	A1 Patienten-population
(369)	NCT01821066	A Study To Determine If Coadministration Of Tamoxifen Alters The Extent Or Rate Of Palbociclib (PD-0332991) Absorption Or Elimination In Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01821066	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(370)	NCT01823835	A Study of GDC-0810 Single Agent or in Combination With Palbociclib and/or a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist in Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01823835	A2 Intervention
(371)	NCT01844323	A Study In Healthy Volunteers To Estimate The Effect Of The Active Ingredient Particle Size And Percentage Of The Excipients Used To Formulate The Capsules In The Dissolution Rate Of The Formulations In The Gastrointestinal Tract. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844323	A1 Patienten-population
(372)	NCT01864746	A Study of Palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Normal Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864746	A1 Patienten-population
(373)	NCT01889680	Safety and Effectiveness Study of Chemotherapy and Ziv-aflibercept to Treat Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889680	A1 Patienten-population
(374)	NCT01904747	Characterization Of The Effect Of Food On Palbociclib (PD-0332991) Absorption. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01904747	A1 Patienten-population
(375)	NCT01906125	A Study To Establish The Equivalence Of 2 Palbociclib (PD-0332991) Formulations To The Intended Final Market Product. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01906125	A1 Patienten-population
(376)	NCT01907607	Efficacy and Safety of PD-0332991 in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Refractory to Imatinib and Sunitinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907607	A1 Patienten-population
(377)	NCT01918176	Drug Interaction Study To Investigate The Potential Effect Of Proton Pump Inhibitor On The Pharmacokinetics Of Palbociclib (PD-0332991). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01918176	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(378)	NCT01942135	Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942135	A2 Intervention
(379)	NCT01953731	A Study To Investigate The Drug-Drug Interaction Potential Of Rifampin OnThe Investigational Agent Palbociclib (PD-0332991). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953731	A1 Patienten-population
(380)	NCT01976169	Phase 1b Study of PD-0332991 in Combination With T-DM1(Trastuzumab-DM1). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01976169	A2 Intervention
(381)	NCT02008734	Randomized Phase II Study to Assess PD 0332991 in Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008734	A2 Intervention
(382)	NCT02022982	PALBOCICLIB + PD-0325901 for NSCLC & Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022982	A1 Patienten-population
(383)	NCT02028507	Phase III Palbociclib With Endocrine Therapy vs. Capecitabine in HR+/HER2- MBC With Resistance to Aromatase Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028507	A2 Intervention
(384)	NCT02030483	Palbociclib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030483	A1 Patienten-population
(385)	NCT02040857	Palbociclib in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Invasive Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040857	A5 Studientyp
(386)	NCT02041273	Relative Bioavailability Of Palbociclib (PD-0332991) Under Fed And Fasted Conditions. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041273	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(387)	NCT02059213	A Phase II Study of Androgen Deprivation Therapy With or Without Palbociclib in RB-Positive Metastatic Prostate Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059213	A1 Patienten-population
(388)	NCT02059330	A Study To Investigate Palbociclib (PD-0332991) Pharmacokinetics In Healthy Subjects Of Japanese Descent Relative To Healthy Non-Asian Subjects, And To Determine If Changes In Palbociclib Dose Result In Proportional Changes In Palbociclib Plasma Exposure In Japanese Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059330	A1 Patienten-population
(389)	NCT02065063	A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Anti-Cancer Activity of Trametinib in Combination With Palbociclib in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065063	A2 Intervention
(390)	NCT02083640	Relative Bioavailability For Palbociclib Formulations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083640	A1 Patienten-population
(391)	NCT02085538	Study Of Palbociclib (PD-0332991) In Renal Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085538	A5 Studientyp
(392)	NCT02097329	Study Of Three Different Stomach Acid Reducing Agents When Given With Palbociclib (PD-0332991) And Food. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097329	A1 Patienten-population
(393)	NCT02101034	PD 0332991 and Cetuximab in Patients With Incurable SCCHN. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101034	A1 Patienten-population
(394)	NCT02131298	Effect Of Itraconazole On The Pharmacokinetics Of Palbociclib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131298	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(395)	NCT02142868	Expanded Access Study Of Palbociclib (PD-0332991) In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR-Positive, Her2-Negative Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Therapy Is Deemed Appropriate. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142868	A5 Studientyp
(396)	NCT02154490	Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154490	A1 Patienten-population
(397)	NCT02159755	Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159755	A1 Patienten-population
(398)	NCT02202200	Phase I-II Study With Tumor Molecular Pharmacodynamic (MPD) Evaluation and Pharmacokinetics of PD-0332991 in Patients Suffering Metastatic Melanoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202200	A1 Patienten-population
(399)	NCT02222441	Effect Of Modafinil And Pioglitazone On The Pharmacokinetics Of Palbociclib (PD-0332991). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02222441	A1 Patienten-population
(400)	NCT02255461	Palbociclib Isethionate in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Central Nervous System Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02255461	A1 Patienten-population
(401)	NCT02296801	A Phase II Randomized Study Evaluating the Biological and Clinical Effects of the Combination of Palbociclib With Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Post-Menopausal Women With Estrogen-Receptor Positive Primary Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296801	A1 Patienten-population
(402)	NCT02310243	Study of Palbociclib in MLL-rearranged Acute Leukemias. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02310243	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(403)	NCT02311946	A Pilot Study To Investigate The Effect Of Concurrent Antacid Administration On The Bioavailability Of Six Experimental Formulations Of Palbociclib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311946	A5 Studientyp
(404)	NCT02334527	Phase II Trial of Palbociclib in Patients With Metastatic Urothelial Cancer After Failure of First-Line Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02334527	A1 Patienten-population
(405)	NCT02334800	A Study To Describe The Effect Of Impaired Hepatic Function Of The Pharmacokinetics Of Palbociclib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02334800	A5 Studientyp
(406)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349633	A1 Patienten-population
(407)	NCT02384239	A Study of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Tamoxifen as Treatment for Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384239	A2 Intervention
(408)	NCT02389842	PIPA: Combination of PI3 Kinase Inhibitors and PAlbociclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389842	A2 Intervention
(409)	NCT02400567	Efficacy of Letrozole + Palbociclib Combination as Neoadjuvant Treatment of Stage II-IIIA PAM 50 ROR-defined Low or Intermediate Risk Luminal Breast Cancer, in Postmenopausal Women. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400567	A1 Patienten-population
(410)	NCT02448420	Study of Palbociclib and Trastuzumab With Endocrine Therapy in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448420	A2 Intervention
(411)	NCT02448771	A Study of Palbociclib in Combination With Bazedoxifene in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448771	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(412)	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	A5 Studientyp
(413)	NCT02491983	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Letrozole in Patients With ER+, HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491983	A3 Vergleichs-therapie
(414)	NCT02499120	Safety And Efficacy Study Of Palbociclib Plus Cetuximab Versus Cetuximab To Treat Head And Neck Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499120	A1 Patienten-population
(415)	NCT02499146	Palbociclib Pharmacokinetics Study In Postmenopausal Chinese Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499146	A5 Studientyp
(416)	NCT02501902	Dose-Escalation Study Of Palbociclib + Nab-Paclitaxel In mPDAC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501902	A1 Patienten-population
(417)	NCT02530320	Safety and Efficacy of PD0332991 (Palbociclib), a Cyclin-dependent Kinase 4 and 6 Inhibitor, in Patients With Oligodendroglioma or Recurrent Oligoastrocytoma Anaplastic With the Activity of the Protein RB Preserved. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530320	A1 Patienten-population
(418)	NCT02530424	„Neo-Adjuvant Treatment With Palbociclib: Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During and After Treatment „. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530424	A5 Studientyp
(419)	NCT02536742	Palbociclib in Molecularly Characterized ER-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536742	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(420)	NCT02592083	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Slowly Proliferating Hormone Receptor Positive Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592083	A1 Patienten-population
(421)	NCT02592746	A Study of Palbociclib With Exemestane Plus GnRH Versus Capecitabine in Premenopausal Women With HR+ MBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592746	A2 Intervention
(422)	NCT02600923	Palbociclib Plus Letrozole For Postmenopausal Women With HR(+) HER2(-) Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Is Deemed Appropriate. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600923	A5 Studientyp
(423)	NCT02603679	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Luminal B-type Tumors and Luminal A-type Tumors With Node Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603679	A1 Patienten-population
(424)	NCT02605486	Palbociclib in Combination With Bicalutamide for the Treatment of AR(+) Metastatic Breast Cancer (MBC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605486	A2 Intervention
(425)	NCT02624973	PErsonalized TREatment of High-risk MAmmary Cancer - the PETREMAC Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624973	A5 Studientyp
(426)	NCT02626507	Phase I Study of Combination of Gedatolisib With Palbociclib and Faslodex in Patients With ER+/HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626507	A2 Intervention
(427)	NCT02630693	Two Different Schedules of Palbociclib + Second Line Endocrine Therapy in Estrogen Receptor Positive, HER2 Neg Advanced/Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630693	A3 Vergleichs-therapie
(428)	NCT02668666	Palbociclib in Combination With Tamoxifen as First Line Therapy for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668666	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(429)	NCT02679755	Palbociclib In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02679755	A5 Studientyp
(430)	NCT02684032	A Study To Assess The Tolerability And Clinical Activity Of Gedatolisib In Combination With Palbociclib/Letrozole Or Palbociclib/Fulvestrant In Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684032	A2 Intervention
(431)	NCT02690480	Fulvestrant (F)+Placebo vs F+Palbociclib First Line for Postmenopausal Hormone Receptor+ Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690480	A2 Intervention
(432)	NCT02692755	Palbociclib / Letrozole or Fulvestrant in African American Women With HR+ HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692755	A5 Studientyp
(433)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	A5 Studientyp
(434)	NCT02730429	Trial of Letrozole + Palbociclib/Placebo in Metastatic Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730429	A1 Patienten-population
(435)	NCT02738866	Palbociclib With Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer After Treatment With Palbociclib and an Aromatase Inhibitor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738866	A5 Studientyp
(436)	NCT02760030	Fulvestrant or Aromatase Inhibitor and Palbociclib in Treating Older Patients With Hormone Responsive Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760030	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(437)	NCT02764541	Palbociclib and Endocrine Therapy for LObular Breast Cancer Preoperative Study (PELOPS). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02764541	A1 Patienten-population
(438)	NCT02774681	Palbociclib in Treating Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer With Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02774681	A5 Studientyp
(439)	NCT02778685	Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778685	A5 Studientyp
(440)	NCT02785939	Lung-MAP: Palbociclib as Second-Line Therapy in Treating Cell Cycle Gene Alteration Positive Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02785939	A1 Patienten-population
(441)	NCT02806050	Palbociclib and FES PET. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02806050	A5 Studientyp
(442)	NCT02806648	A Trial to Assess the Activity and Safety of Palbociclib in Patients With Well and Moderately Differentiated Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02806648	A1 Patienten-population
(443)	NCT02871791	Palbociclib With Everolimus + Exemestane In BC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871791	A5 Studientyp
(444)	NCT02896335	Palbociclib In Progressive Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02896335	A5 Studientyp
(445)	NCT02897375	Palbociclib With Cisplatin or Carboplatin in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897375	A5 Studientyp
(446)	NCT02905318	Palbociclib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905318	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(447)	NCT02907918	Neoadjuvant Study of Palbociclib in Combination With Letrozole and Trastuzumab in Stage II-III ER+ HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02907918	A2 Intervention
(448)	NCT02913430	Treatment of Metastatic Breast Cancer With Fulvestrant Plus Palbociclib or Tamoxifen Plus Palbociclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913430	A3 Vergleichs-therapie
(449)	NCT02917005	PalbocIclib in PreMenopausal Women With ER Positive/HER-2 Negative MetAstatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917005	A1 Patienten-population
(450)	NCT02942355	Trial of Anastrozole and Palbociclib in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02942355	A5 Studientyp
(451)	NCT02947685	Randomized, Open Label, Clinical Study of the Targeted Therapy, Palbociclib, to Treat Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02947685	A1 Patienten-population
(452)	NCT03006172	To Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Inavolisib Single Agent in Participants With Solid Tumors and in Combination With Endocrine and Targeted Therapies in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006172	A5 Studientyp
(453)	NCT03007979	Alternative Dosing Schedule of Palbociclib in Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03007979	A5 Studientyp
(454)	NCT03024489	Palbociclib With Cetuximab and IMRT for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03024489	A1 Patienten-population
(455)	NCT03054363	Tucatinib, Palbociclib and Letrozole in Metastatic Hormone Receptor Positive and HER2-positive Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054363	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(456)	NCT03065062	Study of the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib (PD-0332991) in Combination With the PI3K/mTOR Inhibitor Gedatolisib (PF-05212384) for Patients With Advanced Squamous Cell Lung, Pancreatic, Head & Neck and Other Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065062	A2 Intervention
(457)	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. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065387	A5 Studientyp
(458)	NCT03065621	Neoadjuvant Biomarker ResearcH Study of Palbociclib Combined With Endocrine Therapy in Estrogen Receptor Positive/HER2 Negative Breast CAncer (NeoRHEA). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065621	A5 Studientyp
(459)	NCT03079011	PAlbociclib and Circulating Tumor DNA for ESR1 Mutation Detection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03079011	A7 Publikations-typ
(460)	NCT03088059	Biomarker-based Study in R/M SCCHN. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088059	A1 Patienten-population
(461)	NCT03110744	CDK4/6 Inhibition in Locally Advanced/Metastatic Chordoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110744	A1 Patienten-population
(462)	NCT03123744	Histology-Independent Study of Palbociclib in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123744	A5 Studientyp
(463)	NCT03128619	Copanlisib, Letrozole, and Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Stage I-IV Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128619	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(464)	NCT03132454	Palbociclib and Sorafenib, Decitabine, or Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Leukemia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132454	A1 Patienten-population
(465)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147287	A2 Intervention
(466)	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155620	A5 Studientyp
(467)	NCT03158389	NCT Neuro Master Match - N²M² (NOA-20). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158389	A1 Patienten-population
(468)	NCT03159195	Ibrance Real World Insights. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03159195	A5 Studientyp
(469)	NCT03170206	Study of the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib (PD-0332991) in Combination With the MEK Inhibitor Binimetinib (MEK162) for Patients With Advanced KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170206	A1 Patienten-population
(470)	NCT03184090	Molecular Mechanisms of Resistance and Sensitivity to Palbociclib Re-challenge in ER+ mBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184090	A5 Studientyp
(471)	NCT03194373	Phase II Trial Evaluating the Efficacy of Palbociclib in Combination With Carboplatin for the Treatment of Unresectable Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194373	A1 Patienten-population
(472)	NCT03219554	A Phase II Study of Palbociclib for Recurrent or Refractory Advanced Thymic Epithelial Tumor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219554	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(473)	NCT03220178	Impact of eHealth-support on Quality of Life in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Palbociclib and Endocrine Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220178	A5 Studientyp
(474)	NCT03220191	Proton Pump Inhibitor (PPI, Rabeprazole) Effect On Tablet Formulation Of Palbociclib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220191	A1 Patienten-population
(475)	NCT03238196	Fulvestrant, Palbociclib and Erdafitinib in ER+/HER2-/FGFR-amplified Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03238196	A5 Studientyp
(476)	NCT03239015	Efficacy and Safety of Targeted Precision Therapy in Refractory Tumor With Druggable Molecular Event. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03239015	A5 Studientyp
(477)	NCT03242382	Trial of Palbociclib in Second Line of Advanced Sarcomas With CDK4 Overexpression. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242382	A1 Patienten-population
(478)	NCT03280303	Palbociclib in Real World Practice. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280303	A5 Studientyp
(479)	NCT03281902	Genetic Analysis in Blood and Tumor Samples From Patients With Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer Receiving Palbociclib and Endocrine Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281902	A5 Studientyp
(480)	NCT03284723	A Phase 1 Dose Escalation Study Evaluating the Safety and Tolerability of PF-06804103 in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Positive and Negative Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284723	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(481)	NCT03284957	Phase 1 / 2 Study of Amcenestrant (SAR439859) Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284957	A2 Intervention
(482)	NCT03285568	Patterns of Prescribing and Monitoring of Palbociclib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03285568	A5 Studientyp
(483)	NCT03297606	Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297606	A5 Studientyp
(484)	NCT03304080	Anastrozole, Palbociclib, Trastuzumab and Pertuzumab in HR-positive, HER2-positive Metastatic Breast. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03304080	A1 Patienten-population
(485)	NCT03322215	HR+/HER2- Advanced Breast Cancer and Endocrine Resistance. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322215	A2 Intervention
(486)	NCT03332797	A Study of GDC-9545 Alone or in Combination With Palbociclib and/or Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist in Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332797	A5 Studientyp
(487)	NCT03355157	A Randomized, Open-label, Multi-center Phase IV Study Evaluating Palbociclib Plus Endocrine Treatment Versus a Chemotherapy-based Treatment Strategy in Patients With Hormone Receptor Positive / HER2 Negative Breast Cancer in a Real World Setting (GBG 93 - PADMA Study). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03355157	A3 Vergleichs-therapie
(488)	NCT03377101	Fulvestrant and Palbociclib With or Without Copanlisib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Stage IV Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377101	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(489)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386929	A1 Patienten-population
(490)	NCT03389477	Los Tres Paso: Neoadjuvant Palbociclib Monotherapy, Concurrent Chemoradiation Therapy, Adjuvant Palbociclib Monotherapy in Patients With p16INK4a Negative, HPV-Unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389477	A1 Patienten-population
(491)	NCT03401359	The Resistance and Immune Response to Palbociclib in Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03401359	A5 Studientyp
(492)	NCT03423199	PAlbociclib Plus Tamoxifen for the Treatment of Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer Women - Asian studY. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03423199	A2 Intervention
(493)	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425838	A5 Studientyp
(494)	NCT03445637	Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Efficacy of IBRANCE®. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445637	A5 Studientyp
(495)	NCT03446157	Palbociclib and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446157	A1 Patienten-population
(496)	NCT03447132	Fulvestrant Versus Fulvestrant Plus Palbociclib in Operable Breast Cancer Responding to Fulvestrant. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447132	A1 Patienten-population
(497)	NCT03454035	Ulixertinib/Palbociclib in Patients With Advanced Pancreatic and Other Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454035	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(498)	NCT03454919	Efficacy of Palbociclib in Advanced Acral Melanoma With Cell Cycle Gene Aberrations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454919	A1 Patienten-population
(499)	NCT03455270	G1T48, an Oral SERD, Alone and in Combination With Palbociclib in ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455270	A2 Intervention
(500)	NCT03471663	A First-in-Human Study of D-0502 Alone and in Combination With Palbociclib in Women With Advanced or Metastatic ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471663	A2 Intervention
(501)	NCT03472573	Palbociclib and Dexamethasone in Treating Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472573	A1 Patienten-population
(502)	NCT03478514	Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478514	A1 Patienten-population
(503)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498378	A1 Patienten-population
(504)	NCT03515200	Treatment With Combination Chemotherapy for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515200	A1 Patienten-population
(505)	NCT03526250	Palbociclib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Rb Positive Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With Activating Alterations in Cell Cycle Genes (A Pediatric MATCH Treatment Trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526250	A5 Studientyp
(506)	NCT03530696	T-DM1 and Palbociclib for Metastatic HER2 Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03530696	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(507)	NCT03535506	Preoperative Palbociclib in Patients With DCIS of the Breast That Are Candidates for Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03535506	A1 Patienten-population
(508)	NCT03560531	A Study of ZN-c5 in Subjects With Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03560531	A2 Intervention
(509)	NCT03560856	A Biomarker Study of Palbociclib + Fulvestrant for Second, and Third Line of Postmenopausal Women With hr+/her2- Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03560856	A5 Studientyp
(510)	NCT03573648	Neoadjuvant Endocrine Therapy, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573648	A2 Intervention
(511)	NCT03609047	Adjuvant Palbociclib in Elderly Patients With Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609047	A1 Patienten-population
(512)	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03616587	A2 Intervention
(513)	NCT03628066	Biological and Clinical Effects of Palbociclib With Ovarian Suppression and Letrozole in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628066	A5 Studientyp
(514)	NCT03633331	Palbociclib and Letrozole or Fulvestrant in Treating Patients With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633331	A5 Studientyp
(515)	NCT03644186	To Reduce the Use of Chemotherapy in Postmenopausal Patients With ER-positive and HER2-positive Breast Cancer (TOUCH). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644186	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(516)	NCT03685331	HOPE: Olaparib, Palbociclib and Fulvestrant in Patients With BRCA Mutation-associated, HR+, HER2-metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685331	A2 Intervention
(517)	NCT03691493	Radiation Therapy, Palbociclib, and Hormone Therapy in Treating Breast Cancer Patients With Bone Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691493	A5 Studientyp
(518)	NCT03709082	Palbociclib in Estrogen Receptor Positive (ER+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709082	A1 Patienten-population
(519)	NCT03709680	Study Of Palbociclib Combined With Chemotherapy In Pediatric Patients With Recurrent/Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709680	A2 Intervention
(520)	NCT03756090	The Combination of Palbociclib With ddEC-P as Neoadjuvant Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03756090	A1 Patienten-population
(521)	NCT03774472	Hydroxychloroquine, Palbociclib, and Letrozole Before Surgery in Treating Patients With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774472	A2 Intervention
(522)	NCT03784014	Molecular Profiling of Advanced Soft-tissue Sarcomas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784014	A1 Patienten-population
(523)	NCT03792256	Palbociclib in Combination With Chemotherapy in Treating Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) or Lymphoblastic Lymphoma (LL). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03792256	A1 Patienten-population
(524)	NCT03809988	PALbociclib Rechallenge in horMone Receptor-posItive/HER2- Negative Advanced Breast Cancer (PALMIRA). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809988	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(525)	NCT03819010	Neoadjuvant Letrozole and Palbociclib in Patients With Stage II-IIIB Breast Cancer, HR+, HER2 -. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03819010	A5 Studientyp
(526)	NCT03820830	Palbociclib for HR Positive / HER2-negative Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820830	A1 Patienten-population
(527)	NCT03844997	Phase I/II Trial of CPX-351 + Palbociclib in Patients With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844997	A1 Patienten-population
(528)	NCT03854903	WI231696: Bosutinib, Palbocicilib and Fulvestrant for HR+HER2- Advanced Breast Cancer Refractory to a CDK4/6 Inhibitor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03854903	A2 Intervention
(529)	NCT03870919	Locoregional Treatment and Palbociclib in de Novo, Treatment Naive, Stage IV ER+, HER2- Breast Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03870919	A5 Studientyp
(530)	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	A5 Studientyp
(531)	NCT03900884	Palbociclib, Letrozole & Venetoclax in ER and BCL-2 Positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03900884	A2 Intervention
(532)	NCT03921866	UK Ibrance Patient Program (IPP) Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03921866	A5 Studientyp
(533)	NCT03936270	Palbociclib Plus Letrozole Treatment After Progression to Second Line Chemotherapy for Women With ER/PR-positive Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03936270	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(534)	NCT03959891	AKT Inhibitor, Ipatasertib, With Endocrine and CDK 4/6 Inhibitor for Patients With Metastatic Breast Cancer (TAKTIC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959891	A5 Studientyp
(535)	NCT03965845	A Study of Telaglenastat (CB-839) in Combination With Palbociclib in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03965845	A2 Intervention
(536)	NCT03969121	Neoadjuvant Hormonal Therapy Plus Palbociclib in Operable, Hormone Sensitive and HER2-Negative Primary Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969121	A1 Patienten-population
(537)	NCT03981614	Binimetinib and Palbociclib or TAS-102 in Treating Patients With KRAS and NRAS Mutant Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03981614	A1 Patienten-population
(538)	NCT04047758	Palbociclib Combined With an Aromatase Inhibitor in Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04047758	A7 Publikations-typ
(539)	NCT04072952	A Phase ½ Trial of ARV-471 Alone and in Combination With Palbociclib (IBRANCE®) in Patients With ER+/HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04072952	A2 Intervention
(540)	NCT04075604	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075604	A1 Patienten-population
(541)	NCT04109261	Analysis of Palbociclib Treatment in Patients With Advanced Breast Cancer Within a Compassionate Use Programe. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109261	A5 Studientyp
(542)	NCT04129151	Palbociclib + Ganitumab In Ewing Sarcoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129151	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(543)	NCT04130152	Palbociclib Plus Letrozole in Hormone Receptor Positive Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04130152	A5 Studientyp
(544)	NCT04137640	Palbociclib + Letrozole Versus Epirubicin + Cyclophosphamide and Sequential Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04137640	A3 Vergleichs-therapie
(545)	NCT04176354	Real-world Treatment Patterns and Effectiveness of Palbociclib and AI Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176354	A5 Studientyp
(546)	NCT04185883	Sotorasib Activity in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 101). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04185883	A2 Intervention
(547)	NCT04191499	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs Placebo + Palbociclib + Fulvestrant in Patients With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, Her2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191499	A3 Vergleichs-therapie
(548)	NCT04216576	A Study of the Use of Text Message Reminders to Take Palbociclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216576	A5 Studientyp
(549)	NCT04220476	CIMER: Combined Immunotherapies in Metastatic ER+ Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220476	A3 Vergleichs-therapie
(550)	NCT04224272	A Study of ZW25 (Zanidatamab) With Palbociclib Plus Fulvestrant in Patients With HER2+/HR+ Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04224272	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(551)	NCT04256941	Aromatase Inhibitor Therapy With or Without Fulvestrant for the Treatment of HR Positive Metastatic Breast Cancer With an ERS1 Activating Mutation, the INTERACT Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256941	A2 Intervention
(552)	NCT04277468	Assessing an Oral SERD, DZD3969 in Patients With Advanced ER+HER2- Breast Cancer (MU-LAN1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04277468	A2 Intervention
(553)	NCT04288089	A Study of H3B-6545 in Combination With Palbociclib in Women With Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04288089	A2 Intervention
(554)	NCT04289974	Predicted Biomarkers of CDK4/6 Inhibitors (Palbociclib) in ER-positive Metastasis Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04289974	A5 Studientyp
(555)	NCT04318223	Palbociclib Plus Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With a CDK4/6 Inhibitor in Combination With Hormonal Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04318223	A5 Studientyp
(556)	NCT04334330	Palbociclib, Trastuzumab, Lapatinib and Fulvestrant Treatment in Patients With Brain Metastasis From ER Positive, HER-2 Positive Breast Cancer: A Multi-center, Prospective Study in China. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04334330	A1 Patienten-population
(557)	NCT04360941	PAveMenT: Palbociclib and Avelumab in Metastatic AR+ Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04360941	A2 Intervention
(558)	NCT04394247	Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes in Patients Diagnosed With HR+/HER2 Advanced/Metastatic Breast Cancer on Palbociclib + Aromatase Inhibitor (AI) Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04394247	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(559)	NCT04423185	PLATFORM Study of Precision Medicine for Rare Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04423185	A5 Studientyp
(560)	NCT04436744	A Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Giredestrant Plus Palbociclib Compared With Anastrozole Plus Palbociclib for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive and HER2-Negative Untreated Early Breast Cancer (coopERA Breast Cancer). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04436744	A3 Vergleichs-therapie
(561)	NCT04438824	Palbociclib and INCMGA00012 in People With Advanced Liposarcoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04438824	A1 Patienten-population
(562)	NCT04439201	Testing Palbociclib (PD-0332991) as a Potential Targeted Treatment in Cancers With CCND1, 2, 3 Amplification (MATCH-Subprotocol Z1B). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04439201	A5 Studientyp
(563)	NCT04460898	RW Treatment Patterns and Outcomes in Postmenopausal HR+/HER2- mBC Patients Treated With Palbociclib Plus Letrozole as Initial Endocrine Therapy at Community Oncology Practices in the U.S. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04460898	A5 Studientyp
(564)	NCT04460911	Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients With HR+/HER2- mBC Receiving Palbociclib Combination Therapy in the US Community Oncology Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04460911	A5 Studientyp
(565)	NCT04478266	Amcenestrant (SAR439859) Plus Palbociclib as First Line Therapy for Patients With ER (+) HER2(-) Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04478266	A2 Intervention
(566)	NCT04483505	Rogaratinib, Palbociclib y Fulvestrant in Patients With Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483505	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(567)	NCT04494958	Palbociclib and Binimetinib in Advanced Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04494958	A1 Patienten-population
(568)	NCT04498481	TREATMENT AND MONITORING PATTERNS AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS RECEIVING PALBOCICLIB COMBINATION TREATMENT (WITH AI OR FULVESTRANT) FOR HR+/HER2- A/MBC IN A COMMUNITY ONCOLOGY SETTING. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04498481	A5 Studientyp
(569)	NCT04498520	Abexinostat, Palbociclib, and Fulvestrant for the Treatment of Breast or Gynecologic Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04498520	A5 Studientyp
(570)	NCT04504331	Study of Infigratinib in Combination With Tamoxifen or With Fulvestrant and Palbociclib in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, FGFR Altered Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04504331	A2 Intervention
(571)	NCT04517318	Treatment After Palbociclib-containing Regimens. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04517318	A5 Studientyp
(572)	NCT04524728	Patterns of Treatment and Outcome of Palbociclib Plus Endocrine Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04524728	A5 Studientyp
(573)	NCT04526028	Palbociclib in Combination With Fulvestrant Versus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer: A Real-world Study in China. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04526028	A5 Studientyp
(574)	NCT04553133	PF-07104091 as a Single Agent and in Combination Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04553133	A2 Intervention
(575)	NCT04563507	Combined Immunotherapies in Metastatic ER+ Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04563507	A3 Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(576)	NCT04567420	DNA-Guided Second Line Adjuvant Therapy For High Residual Risk, Stage II-III, Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04567420	A1 Patienten-population
(577)	NCT04585724	Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585724	A5 Studientyp
(578)	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591431	A1 Patienten-population
(579)	NCT04605562	Umbrella Biomarker-Guided Therapy in NPC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04605562	A5 Studientyp
(580)	NCT04606446	Study of PF-07248144 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04606446	A2 Intervention
(581)	NCT04653740	Omic Technologies to Track Resistance to Palbociclib in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04653740	A5 Studientyp
(582)	NCT04654208	Swedish Ibrance Registries Insights (SIRI). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04654208	A5 Studientyp
(583)	NCT04669587	ER+/HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (ENZENO Study). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04669587	A5 Studientyp
(584)	NCT04671615	Demographics, Characteristics, Treatment Patterns and Clinical Outcomes of Palbociclib Treated Patients in Israel. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04671615	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(585)	NCT04693468	Talazoparib and Palbociclib, Axitinib, or Crizotinib for the Treatment of Advanced or Metastatic Solid Tumors, TalaCom Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04693468	A2 Intervention
(586)	NCT04711252	A Comparative Study of AZD9833 Plus Palbociclib Versus Anastrozole Plus Palbociclib in Patients With ER-Positive HER2 Negative Breast Cancer Who Have Not Received Any Systemic Treatment for Advanced Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04711252	A3 Vergleichs-therapie
(587)	NCT04720768	Encorafenib, Binimetinib and Palbociclib in BRAF-mutant Metastatic Melanoma CELEBRATE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04720768	A1 Patienten-population
(588)	NCT04735367	Retrospective, Multicenter, Observational Study to Evaluate Overall Survival in Japanese Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04735367	A5 Studientyp
(589)	NCT04736576	Study to Evaluate Patient Reported Outcome (PRO) and Physical Activity in Japanese Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Endocrine Therapy or Endocrine Monotherapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736576	A5 Studientyp
(590)	NCT04767594	First-line Palbociclib and Endocrine Therapy for Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in the Real-world Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04767594	A5 Studientyp
(591)	NCT04778982	Study of KN026 in Combination With Palbociclib With or Without Fulvestrant in Patients With Advanced HER2-positive Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04778982	A1 Patienten-population
(592)	NCT04801966	Safety and Oversight of the Individually Tailored Treatment Approach: A Novel Pilot Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04801966	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(593)	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04802759	A2 Intervention
(594)	NCT04818632	AZD9833 China PK Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04818632	A2 Intervention
(595)	NCT04819243	PALbociclib Endocrine Therapy Followed by Talazo vs. Talazoz-Atezo Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04819243	A1 Patienten-population
(596)	NCT04841148	Avelumab or Hydroxychloroquine With or Without Palbociclib to Eliminate Dormant Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04841148	A2 Intervention
(597)	NCT04852081	Analysis of Therapy Sequence in Women With HR+, HER2 - mBC in Moscow: A Multicenter Retrospective Observational Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04852081	A5 Studientyp
(598)	NCT04856371	Study of CYH33 in Combination With Endocrine Therapy With or Without Palbociclib in Patients With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04856371	A2 Intervention
(599)	NCT04858516	Neoadjuvant Treatment With Palbociclib and Exemestane Plus Trastuzumab and Pyrotinib in Estrogen Receptor (ER)-Positive, HER2-positive Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04858516	A1 Patienten-population
(600)	NCT04858997	Tumor Response Time of Palbociclib in Combination With AI in Real-world Chinese Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04858997	A5 Studientyp
(601)	NCT04862663	Capivasertib + Palbociclib + Fulvestrant for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer (CAPItello-292). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04862663	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(602)	NCT04870034	Binimetinib and Palbociclib Before Surgery for the Treatment of Operable KRAS-Positive Lung, Colorectal, or Pancreatic Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04870034	A1 Patienten-population
(603)	NCT04872608	A Study of Letrozole, Palbociclib, and Onapristone ER in People With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04872608	A2 Intervention
(604)	NCT04874025	Observational Analysis of Palbociclib Treatment in Patients With First Line Therapy for Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04874025	A5 Studientyp
(605)	NCT04916509	Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients Receiving Palbociclib Combinations for Hormone Receptor Positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HER2) Advanced/Metastatic Breast Cancer in the Arabian Gulf Region. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04916509	A5 Studientyp
(606)	NCT04920708	Fulvestrant, Ipatasertib and CDK4/6 Inhibition in Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer Patients Without ctDNA Suppression. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04920708	A2 Intervention
(607)	NCT04937660	Treatment Patterns & Clinical Outcomes of Palbociclib Combinations in HR+HER2-MBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04937660	A5 Studientyp
(608)	NCT04946864	A Study to Investigate the Safety, Tolerability, of APG-2575 as a Single Agent or in Combination for Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04946864	A2 Intervention
(609)	NCT04964934	Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04964934	A3 Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(610)	NCT04966481	Palbociclib and Cetuximab Versus Cetuximab Monotherapy for Patients With CDKN2A-altered, HPV-unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Who Experienced Disease Progression on a PD-1/L1 Inhibitor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04966481	A1 Patienten-population
(611)	NCT04985266	A Trial of Early Detection of Molecular Relapse With Circulating Tumour DNA Tracking and Treatment With Palbociclib Plus Fulvestrant Versus Standard Endocrine Therapy in Patients With ER Positive HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04985266	A2 Intervention
(612)	NCT04992156	Prediction of 18F-FES-PET/CT Parameters on Palbociclib Combined With ET. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04992156	A5 Studientyp
(613)	NCT04996160	Palbociclib in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (RELPALL2). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04996160	A1 Patienten-population
(614)	NCT05000736	Comparative Effectiveness of Palbociclib Plus AI Versus Fulvestrant for HR+/HER2- ABC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05000736	A5 Studientyp
(615)	NCT05012644	Comparative Real World Tumor Response in Pre-menopausal Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Palbociclib + Aromatase Inhibitor or Aromatase Inhibitor Alone. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05012644	A5 Studientyp
(616)	NCT05039177	A Study of ERAS-007 in Patients With Advanced Gastrointestinal Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05039177	A1 Patienten-population
(617)	NCT05043506	European Treatment Patterns and Outcomes Associated With First-Line CDK4/6 Inhibition and Hormonal Therapies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05043506	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(618)	NCT05051956	Evaluation of Geriatric Questionnaires to Predict Toxicities of CDK 4/6 Inhibitors in Older Breast Cancer Patients?. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05051956	A5 Studientyp
(619)	NCT05065411	Efficacy & Safety Evaluation of Enobosarm in Combo With Abemaciclib in Treatment of ER+HER2- Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05065411	A2 Intervention
(620)	NCT05067530	Cyclin dEpendent Kinase in tRiple nEGatIVe brEast canceR - a „Window of Opportunity“ Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05067530	A2 Intervention
(621)	NCT05069038	Clinical Trial Assessing the Safety of Neoadjuvant Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05069038	A1 Patienten-population
(622)	NCT05135104	Study Of Real-World Evidence In Patients Treated With Palbociclib During a 2.5 Years Follow-Up Period. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05135104	A5 Studientyp
(623)	NCT05141240	A Real-world Analysis of Concomitant Medication Use Among Metastatic Breast Cancer Patients Treated With CDK4/6 Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05141240	A5 Studientyp
(624)	NCT05153135	Description of Treatment Patterns and Description and Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs of Women With Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer Treated With CDK4/6 Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153135	A5 Studientyp
(625)	NCT05153187	Real-world Treatment Patterns of Endocrine Based Therapy Among Patients With Hormone Receptor-positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-negative (HR+/HER2-) Advanced Breast Cancer: An Analysis of Administrative Claims Data in Japan. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153187	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(626)	NCT05155566	Treatment Patterns And Clinical Outcomes Among Patients in Latin America Receiving First Line Palbociclib Combinations For HORMONE RECEPTOR POSITIVE/ HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 NEGATIVE (HR+/HER2-) Advanced/Metastatic Breast Cancer In Real World Settings. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155566	A5 Studientyp
(627)	NCT05178888	Adagrasib in Combination With Palbociclib in Patients With Advanced Solid Tumors (KRYSTAL-16). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05178888	A2 Intervention
(628)	NCT05238831	SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238831	A5 Studientyp
(629)	NCT05244434	Effects of Ribociclib and Palbociclib on Tumor and Blood Characteristics in Patients With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05244434	A5 Studientyp
(630)	NL7549	Effect of moderate CYP3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of palbociclib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7549	A5 Studientyp
(631)	NTR6494	Selecteren van de optimale plaats van CDK4/6-remmer bij de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige (HR+) borstkanker: de SONIA studie. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6494	A5 Studientyp
(632)	PER-019-20	A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GDC-9545 COMBINED WITH PALBOCICLIB COMPARED WITH LETROZOLE COMBINED WITH PALBOCICLIB IN PATIENTS WITH ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HER2-NEGATIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-019-20	A3 Vergleichs-therapie
(633)	RBR-8k2928	Palbociclib plus letrozole treatment for women ovarian cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8k2928	A1 Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(634)	TCTR20180920002	Clinical outcomes of palbociclib plus letrozole compared to letrozole alone in Thai hormonal receptor positive advanced breast cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180920002	A5 Studientyp

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-135 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 4-135 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Demonstration der Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol über Letrozol plus Placebo bezüglich der Verlängerung des PFS bei Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, die vorher keine systemische Antikrebstherapie gegen fortgeschrittene/ metastasierende Krankheit erhalten hatten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Studie mit 186 Zentren in 17 Ländern und Zuteilungsverhältnis von 2 : 1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Erhöhung der Fallzahl, da das angenommene HR von 0,64 auf 0,69 geändert wurde • In Absprache mit der FDA wurde die geplante Interimsanalyse angepasst, um nicht nur statistische Signifikanz, sondern auch klinische Relevanz zu berücksichtigen
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Erwachsene Frauen ≥ 18 Jahre mit Diagnose eines Adenokarzinoms und Nachweis einer lokoregionär wiederkehrenden oder metastasierenden Erkrankung, die nicht durch einen Eingriff oder eine Bestrahlung zu behandeln ist und für die Chemotherapie klinisch nicht vorgesehen ist • Dokumentation einer histologisch oder zytologisch bestätigten Diagnose des ER-positiven Brustkrebs anhand von Laborbefunden • Keine Vorbehandlung mit jeglicher Antikrebstherapie für lokoregionär wiederkehrende oder metastasierte ER-positive Krankheit • Postmenopausale Frauen definiert als vorherige bilaterale chirurgische Oophorektomie oder medizinisch bestätigter postmenopausaler Status, definiert als Aussetzen der regulären Menstruation für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate oder FSH und Östradiolwerte im Blut im postmenopausalen Bereich ohne alternative pathologische oder psychologische Gründe • Messbare Krankheit definiert durch RECIST v.1.1 oder Krankheit, die nur die Knochen betrifft (mit Knochenläsionen bestätigt durch CT, MRT oder Röntgenbilder), Tumorläsionen, die vorher bestrahlt wurden oder anderer lokoregionärer Therapie unterzogen wurden, wurden nur als messbar erachtet, wenn die Krankheitsprogression

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		an der behandelten Stelle nach Beendigung der Therapie klar dokumentiert war • ECOG-Performance Status 0-2 • Angemessene Organ- und Markfunktion definiert als absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500/mm^3 (1,5 x 10^9/L), Thrombozytenzahl ≥ 100.000/mm^3 (100 x 10^9/L), Hämoglobin ≥ 9 g/dL (90 g/L), Serum-Kreatinin ≤ 1,5 x ULN oder geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 60 mL/min, kalkuliert nach methodischem Standard der Institution, Totalbilirubin ≤ 1,5 x ULN (< 3 x ULN bei Gilbert-Syndrom), AST und/oder ALT ≤ 3 x ULN (≤ 5,0 x ULN bei Lebermetastasen), Alkalische Phosphatase ≤ 2,5 x ULN (≤ 5 x ULN bei Knochen- oder Lebermetastasen) • Entfernung aller akuten toxischen Wirkungen vorheriger Antikrebstherapien oder chirurgischer Verfahren nach NCI-CTCAE-Grad Version 4.0 Grad ≤ 1 (ausgenommen Alopezie oder anderer Toxizitäten, die durch den Prüfarzt nicht als Sicherheitsrisiko für die Patientin erachtet wurden) • Willigkeit und Fähigkeit, die vorgesehen Visiten, den Behandlungsplan, Labortests und andere Studienprozeduren absolvieren zu können • Alle Patientinnen mussten zustimmen, Gewebeproben bereitzustellen für die zentralisierte, retrospektive Bestätigung des ER-Status und die Evaluation von Zusammenhängen zwischen Genen, Proteinen und RNA, die relevant sind für Pfade des Zellzyklus und Sensitivität/Resistenz gegen das Prüfpräparat, neu entnommene Tumorproben von wiederkehrendem/ metastasiertem Gewebe mussten nach Möglichkeit bereitgestellt werden, wenn solche eine Biopsie nicht praktikabel war oder nicht sicher durchgeführt werden konnte, konnten eventuell archivierte Tumorproben akzeptiert werden, in anderem Falle wurde ein Datenblock oder zwölf ungefärbte paraffin-eingebettete Gewebeproben (FFPE) für die Patiententeilnahme verlangt • Nachweis einer persönlich signierten und datierten Einwilligungserklärung, die zeigt, dass die Patientin (oder ein Bevollmächtigter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde, bevor eine studienspezifische Aktivität durchgeführt wurde <u>Ausschlusskriterien:</u> • HER2-positiver Tumor bestimmt durch erbB-2-Genamplifikation nach FISH (HER2/CEP17-Verhältnis ≥ 2) oder chromogene in situ Hybridisierung (CISH) oder INFORM HER2 dual ISH oder Dokumentation der HER2-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Überexpression nach IHC (definiert als IHC3+ oder IHC2+ durch Bestätigung mit FISH oder CISH) basierend auf lokalen Laborergebnissen, aus den von den Sponsoren genehmigten Proben. Wenn der HER2-Status nicht verfügbar war oder eine andere als die genehmigte Probe verwendet wurde, musste vor der Randomisierung ein Test durchgeführt/wiederholt werden, der eine der Proben verwendete. Wenn die Gewebeproben von beiden Tumoren, (der erste und der wiederkehrende/metastasierte) verfügbar waren, sollte die HER2-Messung mit der aktuelleren Probe vorgenommen werden, um eine Teilnahme möglich zu machen. • Patientinnen mit fortgeschrittener, symptomatischer, viszeraler Verbreitung, die das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen in absehbarer Zeit bergen (einschließlich Patientinnen mit massiven unkontrollierten Effusionen pleural, perikardial und peritoneal), Lungen Lymphangitis und über 50% Leberbeteiligung) • Bekannte aktive unkontrollierte oder symptomatische ZNS-Metastasen, karzinomatöse Meningitis oder leptomeningeale Krankheit, zerebrale Ödeme und/oder fortschreitendes Wachstum. Patientinnen mit ZNS-Metastasen oder Rückenmarkskompression konnten eingeschlossen werden, wenn sie (z. B. durch Radiotherapie oder stereotaktischen Eingriff) behandelt waren und mindestens seit vier Wochen vor der Randomisierung klinisch stabil abseits von Antikonvulsanten und Stereoiden waren • Frühere neoadjuvante oder adjuvante Behandlung mit nichtsteroidalen AI (z. B. Anastrozol oder Letrozol) mit Krankheitsrückkehr während oder innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Behandlung • Frühere Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor • Patientinnen, die innerhalb der sieben Tage vor der Randomisierung behandelt waren mit Lebensmitteln oder Medikamenten, die als CYP3A4-Inhibitoren–induktoren bekannt sind oder die das QT-Intervall verlängern (z. B. Amprenavir, Mibefradil, Telaprevier, Felbamate, Grapefruit) • Größere Eingriffe, Chemotherapie, Bestrahlungstherapie oder andere Anti-Krebs-Therapie innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung, Patientinnen, die vorherige Bestrahlung ≥25% des Knochenmarks erhielten, wurden komplett ausgeschlossen • Jegliche andere Malignität innerhalb von drei Jahren vor der Randomisierung, außer angemessen behandeltes Basalzell- oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Plattenepithelkarzinomen (Hautkrebs) oder Karzinome in situ des Cervix • QTc-Intervall > 480 ms (basierend auf dem Mittelwert des dreifachen EKGs, familiäre oder persönliche Geschichte mit Langzeit- oder Kurzzeit-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, bekannte Krankheitsgeschichte mit QTc-Verlängerung oder Torsade de Pointes • Unkontrollierte Störungen des Elektrolythaushalts, die die Wirkungen eines QTc-verlängernden Medikaments (wie Hypokalziämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) verstärken • Innerhalb der sechs Monate vor der Randomisierung: myokardialer Infarkt, schwere/instabile Angina, anhaltende kardiale Dysrhythmie des NCI-CTCAE-Grad ≥ 2, Vorhofflimmern, koronare/periphere Bypassoperation, symptomatischer kongestiver Herzfehler, zerebrovaskuläre Vorfälle einschließlich vorübergehender Durchblutungsstörung und Lungenembolie • Aktive entzündliche Darmerkrankungen oder chronische Diarrhö, Kurzdarmsyndrom oder Eingriffe im oberen Magen-Darm-Trakt einschließlich gastrischer Resektion • Bekannte Hypersensitivität auf einen der verwendeten Wirkstoffe • Bekannte HIV-Infektion • Andere schwere akute oder chronische medizinische oder psychische Bedingungen, oder Laborauffälligkeiten, die eventuell ein Risiko kombiniert mit der Studienteilnahme vergrößern, die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen und – laut Prüfarzt – die Patientin ungeeignet für die Studienteilnahme machen • Patientinnen, die Mitarbeiter sind und direkt an der Studiendurchführung beteiligt sind und deren Familienmitglieder • Teilnahme an anderen Studien mit Medikamenten in der Entwicklungsphase (Phasen 1-4) innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung für diese Studie • Aktuelle oder aktive Suizidgedanken und -verhalten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 186 Zentren in 17 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Italien, Japan, Korea, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Ukraine, UK und USA
5	Interventionen	Patientinnen im Studienarm A erhielten von Tag 1-21 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich 125 mg Palbociclib oral, daraufhin folgten sieben Tage ohne Behandlung mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Palbociclib, dazu erhielten sie durchgängig 2,5 mg Letrozol einmal täglich oral. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen von Tag 1-21 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich Placebo oral, daraufhin folgten sieben Tage ohne Behandlung, dazu erhielten sie durchgängig 2,5 mg Letrozol einmal täglich oral.
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 Kriterium:</u> • Demonstration der Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol über Placebo plus Letrozol bezüglich der Verlängerung des PFS bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, die keine vorherige systematische Anti-Krebstherapie erhalten hatten <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Vergleich der Messwerte der Dauer der Tumorkontrolle und dem OS zwischen den Behandlungsarmen • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den Behandlungsarmen • Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen • Charakterisierung der Wirkungen von Palbociclib in therapeutischen Dosen in Kombination mit Letrozol auf das QTc-Intervall in dieser Patientenpopulation • Bestimmung der Plasmakonzentration durch Palbociclib in dieser Patientenpopulation und Erforschung der Zusammenhänge zwischen Exposition und Ansprechen und/oder Sicherheitsergebnissen • Charakterisierung von Veränderungen der Gene, Proteine und RNA, die relevant für den Zellzyklus (wie z. B. CCND1 Amplifikation, CDKN2A Deletion), die Wirkstoffziele (z. B. CDK 4/6) und Tumorsensitivität, bzw. –resistenz (z. B. Ki67, pRb) im Tumorgewebe sind
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Gesamtzahl dieser Studie für das PFS basiert auf den Annahmen, dass das mediane PFS für Patientinnen, die Placebo plus Letrozol als Erstlinientherapie bei neun Monate liegt und die Risikoreduktion bei 31 % (ein HR von 0,69) oder dass eine Verbesserung von 44 % des medianen PFS auf 13 Monate durch Palbociclib+Letrozol Behandlung statistisch signifikant ist. Mit einer Interimsanalyse nach 65 % der Gesamtereignisse des PFS, werden 347 Ereignisse in den beiden Studienarmen im Zuteilungsverhältnis 2 : 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		benötigt, um mit 90 % Power ein HR von 0,69 bei einem einseitigen, unstratifizierten Log-Rank-Test ein Signifikanzlevel von 0,025 bestätigen zu können. Bei einer angenommen Abbruchrate von 15% in jedem Behandlungsarm und einer ungleichmäßige Aufnahme in die Studie über 15 Monate und einer Nachbeobachtungszeit von etwa zehn Monaten nach Aufnahme der letzten Patientin, benötigt man eine Gesamtzahl von annähernd 650 Patientinnen (~433 im Palbociclib+Letrozol-Arm und ~217 im Placebo+Letrozol-Arm). Die Studie zeigt ein positives Ergebnis, wenn der einseitige, stratifizierte Log-Rank-Test für PFS basierend auf den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung signifikant mit einem Level von 0,000013 bei der Interims- oder 0,025 bei der finalen Analyse zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Letrozol ist. Diese Stichprobengröße erlaubt auch eine Messung des sekundären Endpunkts OS. Es ergab sich aus einer berichteten Phase-3-Studie mit ähnlicher Patientenpopulation ein OS Ergebnis von 34 Monaten für den Behandlungsarm mit Letrozol. Dieser Wert als Annahme mit einer hypothetischen Risikoreduktion von 26 % (HR von 0,74) oder einer 35%-igen Verbesserung des medianen OS (von 34 auf 46 Monaten) bei Patientinnen, die mit Palbociclib+Letrozol behandelt werden und einer Follow-up-Periode von etwa 68 Monaten, verlangt bei einem einseitigen, unstratifizierten Log-Rank-Test 390 Ereignisse, um ein Signifikanzlevel von 0,025 und Power von 80 % und einen Unterschied zu bestätigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine Interimsanalyse geplant, die den frühzeitigen Abbruch der Studie erlaubt, für die Prüfung von Wirksamkeit und um die Sicherheit der Studienkombination zu messen und eventuell die Gesamtzahl anzupassen. Die Zwischenanalyse wurde nach 226 PFS-Ereignissen (Krankheitsprogression oder Tod), also 65 % der erwarteten Gesamtzahl an Ereignissen, durchgeführt. Es wurde die Haybittle-Peto-Wirksamkeitsgrenze ($z \geq 4{,}2059$, $p \leq 0{,}000013$) benutzt, um die Nullhypothese abzulehnen. Bei Überschreitung dieser, sollte die Studie wegen gezeigter Wirksamkeit gestoppt werden. Ein HR < 1 zeigt einen Effekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib. Bei einem HR ≥ 1sollte die Studie wegen Nicht-Wirksamkeit gestoppt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Durch IRT wurde den Patientinnen eine Identifikations-nummer zugeteilt und den Behandlungsgruppen zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patientinnen wurden stratifiziert nach Existenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), krankheitsfreiem Intervall seit Beenden der früheren (neo-)adjuvanten Antikrebs-Therapie (de novo metastasiert, ≤ 12 Monate, > 12 Monate) und nach Art der vorher erhaltenen (neo-)adjuvanten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Antikrebs-Therapie (hormonelle Therapie vs. keine hormonelle Therapie)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde mithilfe einer zentralen Internet-/ Telefonregistrierung vorgenommen (IRT). Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde hierdurch gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem die Patientinnen die Einverständniserklärung unterschrieben und die notwendigen Baseline-Messungen vollzogen hatten, wurde eine Vorerfassung durchgeführt (die die Auswahlkriterien und Stratifizierungsfaktoren erfasste) und an den Sponsor gesendet für die Zustimmung zur Randomisierung. Nach der Zustimmung kontaktierte das Zentrum das zentralisierte Internet/ Telefon-Registrierungssystem (IRT) nach Anleitung, um die Patientin in die Studie aufzunehmen. Hiermit wurden die Patientinnen in einem 2 : 1 Verhältnis aufgeteilt und entsprechend stratifiziert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Prüfärzte und Patientinnen waren verblindet und durften dies nur in Notfällen aufheben, um die Sicherheit der Patientinnen zu gewährleisten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patientinnen erhielten Palbociclib in Kapseln, die je nach Dosierung unterschiedlich gefärbt waren. Die Placebo-Kapseln entsprachen in Größe und Farbe den jeweiligen Dosierungsstärken der Studienmedikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse-Population:</u> Die ITT-Population (Volles Analyse-Set) schließt alle Patientinnen ein, die einer Studienmedikation nach beginnender Randomisierung zugeteilt wurden, unabhängig davon ob sie diese auch erhalten hatten. Die ITT-Population ist die Primärpopulation für die Wirksamkeitsendpunkte und Patientencharakteristika. Die Safety-Population schließt alle Patientinnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, mit Behandlungszuordnungen nach der tatsächlichen Studienbehandlung. Die Safety-Population ist die Primärpopulation für Behandlungsverwaltung, Beschwerden und Sicherheit Weitere Analyse-Populationen waren: QTc-Population, Okular-Population, Pharmakokinetische-Population, Biomarker-Population und PRO-Population

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Wirksamkeitsanalysen wurden anhand der ITT-Population durchgeführt. Alle Analysen wurden mithilfe des SAS Version 9.1.3 oder höher durchgeführt. Die Primär- und Sekundäranalysen des Endpunkts waren abhängig von den Krankheitsmessungen (PFS, Objective Response, DOR und DC) und basierten auf den Beurteilungen des Prüfarztes bezüglich des Ansprechens und Progression der Krankheit. Zusätzlich ergänzten Zweitanalysen einer unabhängige Gruppe die retrospektive Überprüfung der radiografischen Bilder und klinischen Informationen, die während der Studie gesammelt wurden, um die im Protokoll definierten Endpunkte Ansprechen der Krankheit und Bestimmungen zur Progression durch den Prüfarzt zu verifizieren. Diese Zweitanalysen wurden als sekundär und unterstützend gehandhabt. Alle Analysen werden mit einem Signifikanzlevel von 0,025 (einseitiger Test) durchgeführt. Die Primäranalyse wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und –wenn angemessen- grafisch dargestellt. Die mediane Ereigniszeit und das korrespondierende zweiseitige 95%-KI für den Median werden für PFS dargestellt. Das HR und das zugehörige 95%-KI werden geschätzt. Ein Log-Rank-Test, der nach Krankheitsort stratifiziert wird, vergleicht das PFS der beiden Behandlungsarme. Es werden einige Sensitivitätsanalysen bezüglich des PFS durchgeführt, um die Robustheit der Analyse des PFS beurteilen zu können.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die potenziellen Einflüsse der Stratifizierungsfaktoren und der Patientencharakteristika zur Baseline (wie Alter, Ethnie, ECOG Performance Status usw.) werden evaluiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 666 Frauen wurden randomisiert, davon 444 in den Palbociclib+Letrozol-Arm und 222 in den Placebo+Letrozol-Arm b) Alle Patientinnen wurden behandelt c) ITT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Flowchart zum Datenschnitt 31 Mai 2017 s. Flowchart zum Datenschnitt 15.11.2021
14	Aufnahme/ Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Zwischen Februar 2013 und Juli 2014 fand die Randomisierung statt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CCND1: Cyclin D1; CDK: Zyklin-abhängige Kinase; CDKN2A: Zyklin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A; CEP17: Centromeric Probe for Chromosome 17; CISH: Chromogene in situ Hybridisierung; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom; DC: Krankheitskontrolle; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; ER: Östrogenrezeptor; FDA: (US) Food and Drug Administration; FFPE: Formalin-Fixed Paraffin Embedded; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; IRT: Interactive Randomization Technology; ISH: In situ Hybridisierung; ITT: Intent to treat; KI: Konfidenzintervall; Ki67: Antigen Ki-67; MRT: Magnetresonanztomografie; NCI: National Cancer Institute; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; pRb: Retinoblastoma Susceptibility Gene Product; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; QTc: Frequenzkorrigierte QT-Zeit; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RNA: Ribonukleinsäure; ULN: Oberer Grenzwert; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZNS: Zentrales Nervensystem		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

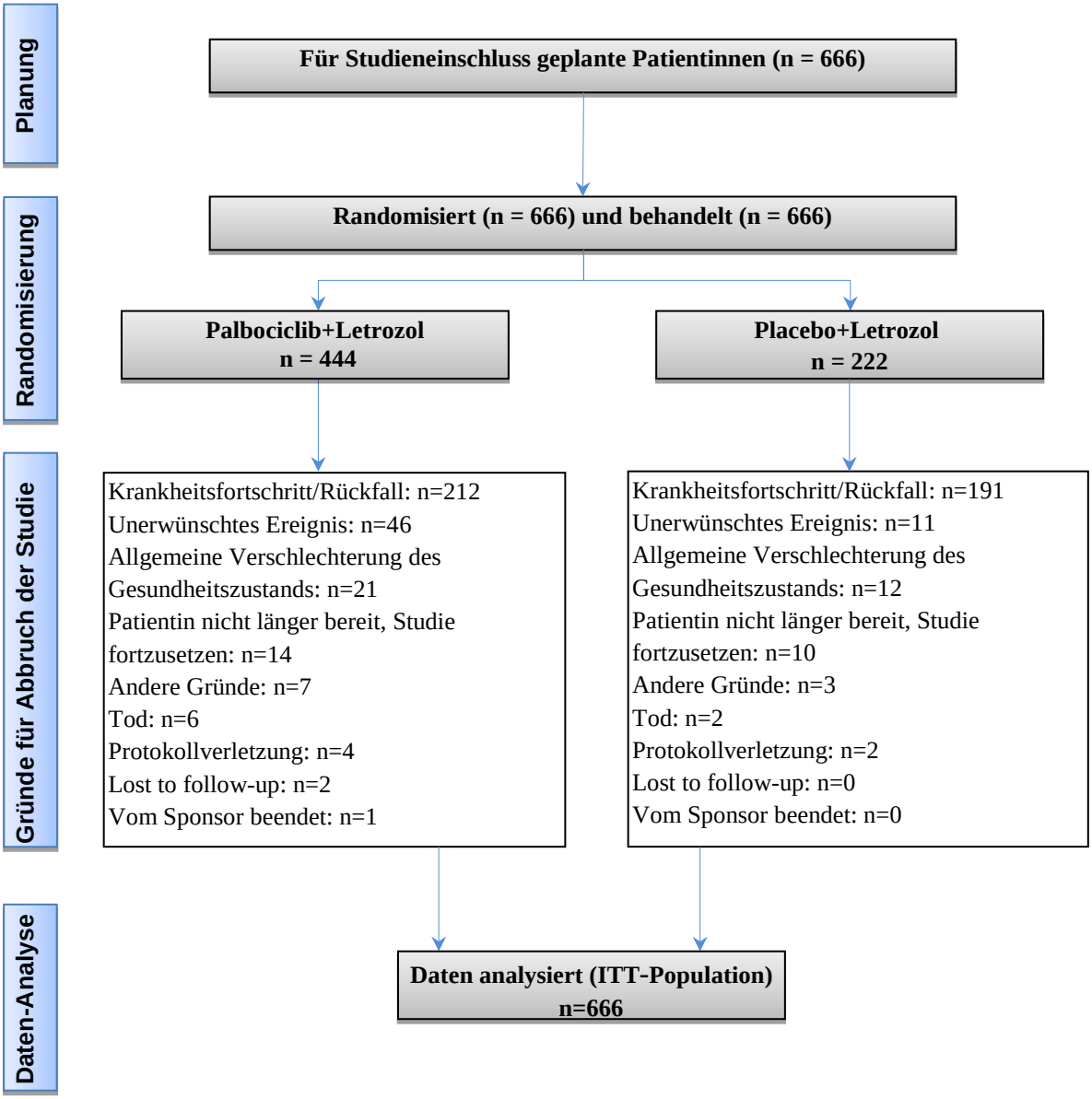


Abbildung 4-92: Flowchart für Studie (PALOMA-2; Datenschnitt 31. May 2017)

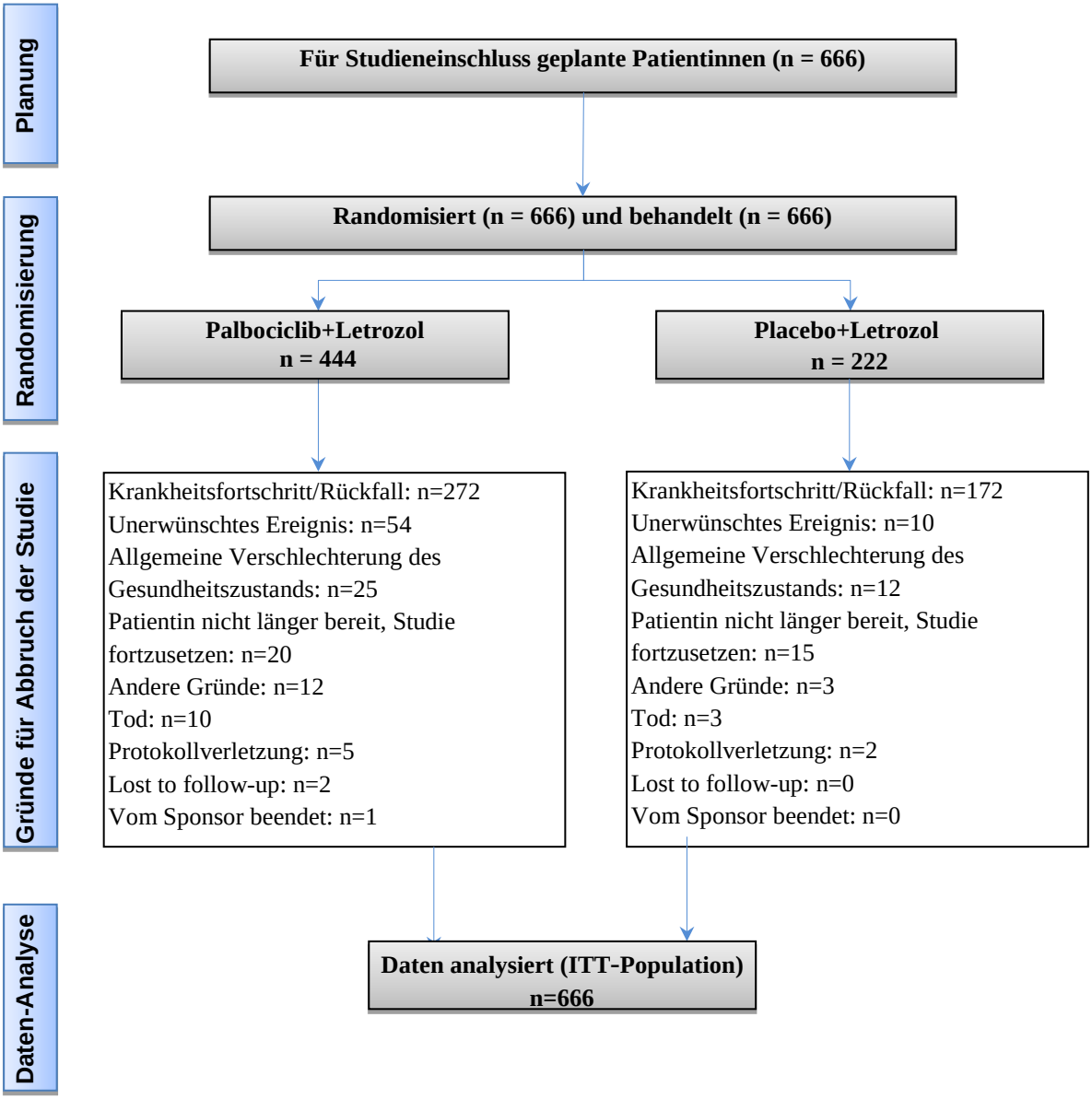


Abbildung 4-93: Flowchart für Studie (PALOMA-2; Datenschnitt 15.11.2021)

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-4

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Demonstration der Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol über Letrozol plus Placebo bezüglich der Verlängerung des PFS bei postmenopausalen, asiatischen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, die vorher keine systemische Antikrebstherapie gegen fortgeschrittene/ metastasierende Krankheit erhalten hatten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, gruppenparallele Phase-III-Studie mit 52 Zentren in 4 Ländern und Zuteilungsverhältnis von 2 : 1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Erhöhung der Fallzahl; Erhöhung der Anzahl an PFS- Ereignissen von 137 auf 213;
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Erwachsene asiatische Frauen zwischen 18 Jahren und einschließlich 70 Jahren mit Diagnose eines Adenokarzinoms und Nachweis einer lokoregionär wiederkehrenden oder metastasierenden Erkrankung, die nicht durch einen Eingriff oder eine Bestrahlung zu behandeln ist und für die Chemotherapie klinisch nicht vorgesehen ist • Dokumentation einer histologisch oder zytologisch bestätigten Diagnose des ER-positiven Brustkrebs anhand von Laborbefunden • Keine Vorbehandlung mit jeglicher Antikrebstherapie für lokoregionär wiederkehrende oder metastasierte ER-positive Krankheit • Postmenopausale Frauen definiert als vorherige bilaterale chirurgische Oophorektomie oder medizinisch bestätigter postmenopausaler Status, definiert als Aussetzen der regulären Menstruation für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate oder FSH und Östradiolwerte im Blut im postmenopausalen Bereich ohne alternative pathologische oder psychologische Gründe • Messbare Krankheit definiert durch RECIST v.1.1 oder Krankheit, die nur die Knochen betrifft (mit Knochenläsionen bestätigt durch CT, MRT oder Röntgenbilder), Tumorläsionen, die vorher bestrahlt wurden oder anderer lokoregionärer Therapie unterzogen wurden, wurden nur als messbar erachtet, wenn die Krankheitsprogression

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		an der behandelten Stelle nach Beendigung der Therapie klar dokumentiert war • ECOG-Performance Status 0-1 • Angemessene Organ- und Markfunktion definiert als absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500/mm^3 (1,5 x 10^9/L), Thrombozytenzahl ≥ 100.000/mm^3 (100 x 10^9/L), Hämoglobin ≥ 9 g/dL (90 g/L), Serum-Kreatinin ≤ 1,5 x ULN oder geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 60 mL/min, kalkuliert nach methodischem Standard der Institution, Totalbilirubin ≤ 1,5 x ULN (≤ 3 x ULN bei Gilbert-Syndrom), AST und/oder ALT ≤ 3 x ULN (≤ 5,0 x ULN bei Lebermetastasen), Alkalische Phosphatase ≤ 2,5 x ULN (≤ 5 x ULN bei Knochen- oder Lebermetastasen) • Entfernung aller akuten toxischen Wirkungen vorheriger Antikrebstherapien oder chirurgischer Verfahren nach NCI-CTCAE-Grad Version 4.0 Grad ≤ 1 (ausgenommen Alopezie oder anderer Toxizitäten, die durch den Prüfarzt nicht als Sicherheitsrisiko für die Patientin erachtet wurden) • Willigkeit und Fähigkeit, die vorgesehen Visiten, den Behandlungsplan, Labortests und andere Studienprozeduren absolvieren zu können • Alle Patientinnen mussten zustimmen, Gewebeproben bereitzustellen für die zentralisierte, retrospektive Bestätigung des ER-Status und die Evaluation von Zusammenhängen zwischen Genen, Proteinen und RNA, die relevant sind für Pfade des Zellzyklus und Sensitivität/Resistenz gegen das Prüfpräparat, Neu entnommene Tumorproben von wiederkehrendem/metastasiertem Gewebe mussten nach Möglichkeit bereitgestellt werden, wenn solche eine Biopsie nicht praktikabel war oder nicht sicher durchgeführt werden konnte, konnten eventuell archivierte Tumorproben akzeptiert werden, in anderem Falle wurde ein Datenblock oder zwölf ungefärbte paraffin-eingebettete Gewebeproben (FFPE) für die Patiententeilnahme verlangt • Nachweis einer persönlich signierten und datierten Einwilligungserklärung, die zeigt, dass die Patientin (oder ein Bevollmächtigter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde, bevor eine studienspezifische Aktivität durchgeführt wurde <u>Ausschlusskriterien:</u> • HER2-positiver Tumor bestimmt durch erbB-2-Genamplifikation nach FISH (HER2/CEP17-Verhältnis ≥ 2) oder chromogene in situ-Hybridisierung (CISH) oder INFORM HER2 dual

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ISH oder Dokumentation der HER2- Über-expression nach IHC (definiert als IHC3+ oder IHC2+ durch Bestätigung mit FISH oder CISH) basierend auf lokalen Laborergebnissen, aus den von den Sponsoren genehmigten Proben. Wenn der HER2-Status nicht verfügbar war oder eine andere als die genehmigte Probe verwendet wurde, musste vor der Randomisierung ein Test durchgeführt/ wiederholt werden, der eine der Proben verwendete. Wenn die Gewebeproben von beiden Tumoren, (der erste und der wiederkehrende/ metastasierte) verfügbar waren, sollte die HER2-Messung mit der aktuelleren Probe vorgenommen werden, um eine Teilnahme möglich zu machen. • Patientinnen mit fortgeschrittener, symptomatischer, viszeraler Verbreitung, die das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen in absehbarer Zeit bergen (einschließlich Patientinnen mit massiven unkontrollierten Effusionen pleural, perikardial und peritoneal), Lungen Lymphangitis und über 50 % Leberbeteiligung) • Bekannte aktive unkontrollierte oder symptomatische ZNS-Metastasen, karzinomatöse Meningitis oder leptomeningeale Krankheit, zerebrale Ödeme und/oder fortschreitendes Wachstum. Patientinnen mit ZNS-Metastasen oder Rückenmarkskompression konnten eingeschlossen werden, wenn sie (z. B. durch Radiotherapie oder stereotaktischen Eingriff) behandelt waren und mindestens seit vier Wochen vor der Randomisierung klinisch stabil abseits von Antikonvulsanten und Stereoiden waren • Frühere neoadjuvante oder adjuvante Behandlung mit nichtsteroidalen AI (z. B. Anastrozol oder Letrozol) mit Krankheitsrückkehr während oder innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Behandlung • Frühere Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor • Patientinnen, die innerhalb der sieben Tage vor der Randomisierung behandelt waren mit Lebensmitteln oder Medikamenten, die als CYP3A4-Inhibitoren–induktoren bekannt sind oder die das QT-Intervall verlängern (z. B. Amprenavir, Mibefradil, Telaprevier, Felbamate, Grapefruit) • Größere Eingriffe, Chemotherapie, Bestrahlungstherapie, andere Prüfpräparate oder andere Antikrebstherapie innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung, Patientinnen, die vorherige Bestrahlung ≥ 25 % des Knochenmarks erhielten, wurden komplett ausgeschlossen • Jegliche andere Malignität innerhalb von drei Jahren vor der Randomisierung, außer angemessen behandeltes Basalzell- oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Plattenepithelkarzinomen (Hautkrebs) oder Karzinome in situ des Cervix • QTc-Intervall > 480 ms (basierend auf dem Mittelwert des dreifachen EKGs, familiäre oder persönliche Geschichte mit Langzeit- oder Kurzzeit-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, bekannte Krankheitsgeschichte mit QTc-Verlängerung oder Torsade de Pointes • Unkontrollierte Störungen des Elektrolythaushalts, die die Wirkungen eines QTc-verlängernden Medikaments (wie Hypokalziämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) verstärken • Innerhalb der sechs Monate vor der Randomisierung: myokardialer Infarkt, schwere/instabile Angina, anhaltende kardiale Dysrhythmie des NCI-CTCAE-Grad ≥ 2, Vorhofflimmern, koronare/periphere Bypassoperation, symptomatischer kongestiver Herzfehler, zerebrovaskuläre Vorfälle einschließlich vorübergehender Durchblutungsstörung und Lungenembolie • Aktive entzündliche Darmerkrankungen oder chronische Diarrhö, Kurzdarmsyndrom oder Eingriffe im oberen Magen-Darm-Trakt einschließlich gastrischer Resektion • Bekannte Hypersensitivität auf einen der verwendeten Wirkstoffe • Bekannte HIV-Infektion • Andere schwere akute oder chronische medizinische oder psychische Bedingungen, oder Laborauffälligkeiten, die eventuell ein Risiko kombiniert mit der Studienteilnahme vergrößern, die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen und – laut Prüfarzt – die Patientin ungeeignet für die Studienteilnahme machen • Patientinnen, die Mitarbeiter sind und direkt an der Studiendurchführung beteiligt sind und deren Familienmitglieder • Teilnahme an anderen Studien mit Medikamenten in der Entwicklungsphase (Phasen 1-4) innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung für diese Studie • Aktuelle oder aktive Suizidgedanken und -verhalten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 52 Zentren in 4 Ländern durchgeführt: China, Hong Kong, Singapur, Taiwan, Thailand.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patientinnen im Studienarm A erhielten von Tag 1-21 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich 125 mg Palbociclib oral, daraufhin folgten sieben Tage ohne Behandlung mit Palbociclib, dazu erhielten sie durchgängig 2,5 mg Letrozol einmal täglich oral.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen von Tag 1-21 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich Placebo oral, daraufhin folgten sieben Tage ohne Behandlung, dazu erhielten sie durchgängig 2,5 mg Letrozol einmal täglich oral.
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 Kriterium:</u> • Demonstration der Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol über Placebo plus Letrozol bezüglich der Verlängerung des PFS bei postmenopausalen, asiatischen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, die keine vorherige systematische Anti-Krebstherapie erhalten hatten <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Vergleich der Messwerte der Dauer der Tumorkontrolle und dem OS, DOR (Duration of Reponse), DCR/CBR (Disease Control Rate/Clinical Benefit Response), und OR (Objectives Ansprechen) zwischen den Behandlungsarmen • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den Behandlungsarmen • Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen • Bestimmung der Plasmakonzentration durch Palbociclib in dieser Patientenpopulation und Erforschung der Zusammenhänge zwischen Exposition und Ansprechen und/oder Sicherheitsergebnissen • Charakterisierung von Veränderungen der Gene, Proteine und RNA, die relevant für den Zellzyklus (wie z. B. CCND1 Amplifikation, CDKN2A Deletion), die Wirkstoffziele (z. B. CDK 4/6) und Tumorsensitivität, bzw. –resistenz (z. B. Ki67, pRb) im Tumorgewebe sind
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Gesamtzahl dieser Studie für das PFS basiert auf den Annahmen, dass das mediane PFS für Patientinnen, die Placebo plus Letrozol als Erstlinientherapie bei neun Monate liegt und die Risikoreduktion bei 36 % (ein HR von 0,64) oder dass eine Verbesserung von PFS auf 14 Monate durch Palbociclib+Letrozol Behandlung statistisch signifikant ist. Es werden 213 Ereignisse in den beiden Studienarmen im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 benötigt, um mit 90 % Power ein HR von 0,64 bei einem einseitigen, unstratifizierten Log-Rank-Test ein Signifikanzlevel von 0,025 bestätigen zu können. Bei einer angenommen Abbruchrate von 10 % in jedem Behandlungsarm und um eine ungleichmäßige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aufnahme in die Studie über 19 Monate und einer Nachbeobachtungszeit von etwa 12 Monaten nach Aufnahme der letzten Patientin, benötigt man eine Gesamtzahl von annähernd 330 Patientinnen (~165 im Palbociclib+Letrozol-Arm und ~165 im Placebo+Letrozol-Arm). Die Studie zeigt ein positives Ergebnis, wenn der einseitige, stratifizierte Log-Rank-Test für PFS basierend auf den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung signifikant mit einem Level von 0,0012 bei der Interimsanalyse oder bei der finalen Analyse unter Verwendung der Abbruchregel des Power-Family-Designs zugunsten der Behandlung Palbociclib+ Letrozol ist. Diese Stichprobengröße erlaubt auch eine Messung des sekundären Endpunkts OS. Es ergab sich aus einer berichteten Phase-3-Studie mit ähnlicher Patientenpopulation ein OS Ergebnis von 34 Monaten für den Behandlungsarm mit Letrozol. Dieser Wert als Annahme mit einer hypothetischen Risikoreduktion von 30% (HR von 0,70) oder einer 43%-igen Verbesserung des medianen OS (von 34 auf 48,6 Monaten) bei Patientinnen, die mit Palbociclib+Letrozol behandelt werden und einer Follow-up-Periode von etwa 61 Monaten, verlangt bei einem einseitigen, unstratifizierten Log-Rank-Test 247 Ereignisse, um ein Signifikanzlevel von 0,025 und Power von 80 % und einen Unterschied zu bestätigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine Interimsanalyse geplant, die den frühzeitigen Abbruch der Studie erlaubt, für die Prüfung von Wirksamkeit und um die Sicherheit der Studienkombination zu messen und eventuell die Gesamtzahl anzupassen. wird 139 (Krankheitsprogression oder Tod), also 65 % der erwarteten Gesamtzahl an Ereignissen, durchgeführt. Eine formale Wirksamkeitsgrenze für die Zurückweisung der Nullhypothese wird mithilfe der Spending Function-Methodik des Power Family Designs mit Δ=-0,5 gesetzt. Um die Zuverlässigkeit der Studie und die Typ-1-Fehlerrate zu erhalten, wird ein Teil von Alpha für die Wirksamkeit bei der Zwischenanalyse ausgegeben und bei der Gesamtfehlerrate vom Typ I berücksichtigt. Die Zwischenanalyse wird nach 139 PFS-Ereignissen (Krankheitsprogression oder Tod), also 65 % der erwarteten Gesamtzahl an Ereignissen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Durch IRT wurde den Patientinnen eine Identifikations-nummer zugeteilt und den Behandlungsgruppen zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patientinnen wurden stratifiziert nach Existenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), krankheitsfreiem Intervall seit Beenden der früheren (neo-)adjuvanten Antikrebs-Therapie (de novo metastasiert, ≤ 12 Monate, > 12 Monate) und nach Art der vorher erhaltenen (neo-) adjuvanten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Antikrebs-Therapie (hormonelle Therapie vs. keine hormonelle Therapie)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde mithilfe einer zentralen Internet-/ Telefonregistrierung vorgenommen (IRT). Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde hierdurch gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem die Patientinnen die Einverständniserklärung unterschrieben und die notwendigen Baseline-Messungen vollzogen hatten, wurde eine Vorerfassung durchgeführt (die die Auswahlkriterien und Stratifizierungsfaktoren erfasste) und an den Sponsor gesendet für die Zustimmung zur Randomisierung. Nach der Zustimmung kontaktierte das Zentrum das zentralisierte Internet/ Telefon-Registrierungssystem (IRT) nach Anleitung, um die Patientin in die Studie aufzunehmen. Hiermit wurden die Patientinnen in einem 1 : 1 Verhältnis aufgeteilt und entsprechend stratifiziert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Prüfärzte und Patientinnen waren verblindet und durften dies nur in Notfällen aufheben, um die Sicherheit der Patientinnen zu gewährleisten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patientinnen erhielten Palbociclib in Kapseln, die je nach Dosierung unterschiedlich gefärbt waren. Die Placebo-Kapseln entsprachen in Größe und Farbe den jeweiligen Dosierungsstärken der Studienmedikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse-Population:</u> Die ITT-Population (Volles Analyse-Set) schließt alle Patientinnen ein, die einer Studienmedikation nach beginnender Randomisierung zugeteilt wurden, unabhängig davon ob sie diese auch erhalten hatten. Die ITT-Population ist die Primärpopulation für die Wirksamkeitsendpunkte und Patientencharakteristika. Die MITT-Population schließt alle Patientinnen ein, die randomisiert wurden und einen bestätigten ER(+)-Status besitzen, wobei die Zuweisung der Behandlungsgruppe entsprechend der anfänglichen Randomisierung erfolgte. Die MITT-Population ist die Sekundärpopulation für die Bewertung aller Wirksamkeitsendpunkte sowie der Patientenmerkmale. Die Safety-Population schließt alle Patientinnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, mit Behandlungszuordnungen nach der tatsächlichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbehandlung. Das Safety-Analyse-Set ist die Primärpopulation für Behandlungsverwaltung, Beschwerden und Sicherheit Weitere Analyse-Sets waren: QTc-Population, Okular-Population, Pharmakokinetische-Population, Biomarker-Population und PRO-Population. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden anhand der ITT-Population durchgeführt, einige ebenfalls anhand der MITT- und Saftey-Population. Alle Analysen wurden mithilfe des SAS Version 9.1.3 oder höher durchgeführt. Die Primär- und Sekundäranalysen des Endpunkts waren abhängig von den Krankheitsmessungen (PFS, Objective Response, DOR und DC) und basierten auf den Beurteilungen des Prüfarztes bezüglich des Ansprechens und Progression der Krankheit. Zusätzlich ergänzten Zweitanalysen einer unabhängige Gruppe die retrospektive Überprüfung der radiografischen Bilder und klinischen Informationen, die während der Studie gesammelt wurden, um die im Protokoll definierten Endpunkte Ansprechen der Krankheit und Bestimmungen zur Progression durch den Prüfarzt zu verifizieren. Diese Zweitanalysen wurden als sekundär und unterstützend gehandhabt. Alle Analysen werden mit einem Signifikanzlevel von 0,025 (einseitiger Test) durchgeführt. Die Primäranalyse wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und –wenn angemessen- grafisch dargestellt. Die mediane Ereigniszeit und das korrespondierende zweiseitige 95%-KI für den Median werden für PFS dargestellt. Das HR und das zugehörige 95%-KI werden geschätzt. Ein Log-Rank-Test, der nach Krankheitsort stratifiziert wird, vergleicht das PFS der beiden Behandlungsarme. Es werden einige Sensitivitätsanalysen bezüglich des PFS durchgeführt, um die Robustheit der Analyse des PFS beurteilen zu können.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die potenziellen Einflüsse der Stratifizierungsfaktoren und der Patientencharakteristika zur Baseline (wie Alter, Ethnie, ECOG Performance Status usw.) werden evaluiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 340 Frauen wurden randomisiert, davon 169 in den Palbociclib+Letrozol-Arm und 171 in den Placebo+Letrozol-Arm b) 168 Patientinnen im Palbociclin+Letrozol-Arm und alle Patientinnen im Placebp+Letrozol-Arm wurden behandelt c) ITT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	s. Flowchart vom Datenschnitt 31.8.2020

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/ Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Ab März 2015; ongoing; Date of Data Cut-off: 31 August 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		

AI: Aromatase-Inhibitor; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CBR: Clinical Benefit Response; CCND1: Cyclin D1; CDK: Zyklin-abhängige Kinase; CDKN2A: Zyklin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A; CEP17: Centromeric Probe for Chromosome 17; CISH: Chromogene in situHybridisierung; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom; DC: Krankheitskontrolle; DCR: Disease Control Rate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; ER: Östrogenrezeptor; FFPE: Formalin-Fixed Paraffin Embedded; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; IRT: Interactive Randomization Technology; ISH: In situ Hybridisierung; ITT: Intent to treat; KI: Konfidenzintervall; Ki67: Antigen Ki-67; MITT: Modified Intent-To-Treatment; MRT: Magnetresonanztomografie; NCI: National Cancer Institute; OR: Objektives Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; pRb: Retinoblastoma Susceptibility Gene Product; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; QTc: Frequenzkorrigierte QT-Zeit; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RNA: Ribonukleinsäure; ULN: Oberer Grenzwert; ZNS: Zentrales Nervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

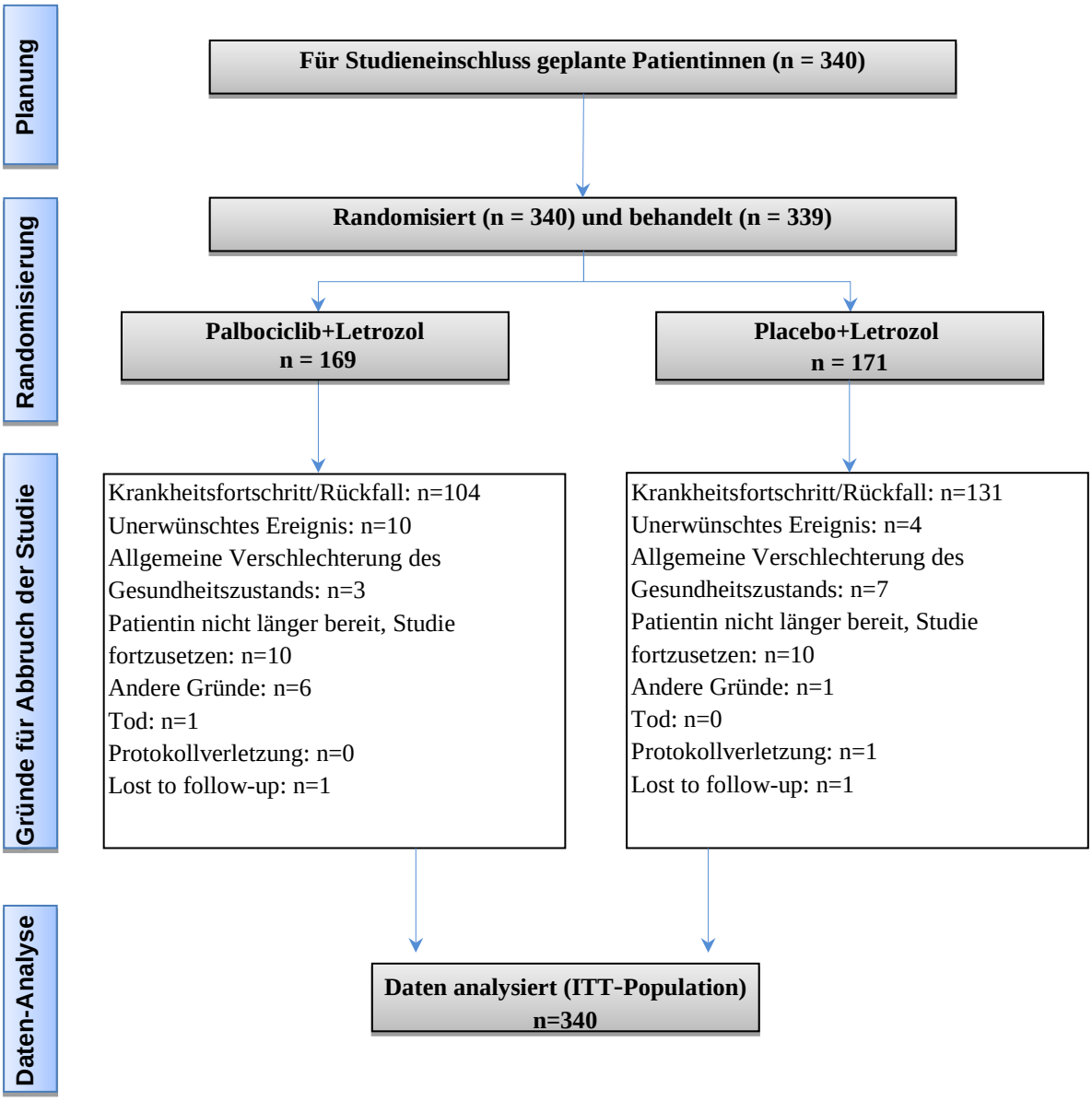


Abbildung 4-94: Flowchart für Studie (PALOMA-4; Datenschnitt 31.8.2020)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-2

Studie: _PALOMA-2_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report vom 4.10.2016: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study Of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole For The Treatment Of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment For Advanced Disease	CSR
PFS Update Report von 8.11.2017	PFS Update
Zusatzanalysen_Paloma-2 vom 15.11.2021	

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:

Es handelt sich um eine randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels IRT

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels IRT

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PALOMA-2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT (Interactive Randomization Technology). Die Patientinnen wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den Behandlungsarm Palbociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach viszeralen Metastasen (ja vs. nein), nach dem Krankheitsfreiem Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und nach der Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie vs. keine vorangegangene hormonelle Therapie). Patientinnen und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _Gesamtüberleben (OS)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Hinweise auf informativer Zensierung und nicht plausiblen Ergebnissen für die Subgruppen ECOG 0 und DFI de novo metastasiert. Hohes Lost-to-follow-up

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studie PALOMA-2. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet und mit dem dazugehörigen 95%-KI dargestellt. Die Endpunkterheber und Patientinnen waren in der Studie verblindet. Die Analysen wurden anhand des ITT-Analyse-Sets durchgeführt. Für die Paloma-2 gibt es Hinweise auf informativer Zensierung und nicht plausiblen Ergebnissen für die Subgruppen ECOG 0 und DFI denovo metastasiert. Zum einen gibt es hohe

Lost-to-follow-up-Werte und zum anderen ist das mediane Gesamtüberleben für die Kontrollgruppe innerhalb der ECOG 0 so hoch, dass dies unplausibel erscheint. Dies führt dazu dass hier von einer hohen Verzerrung für das Gesamtüberleben der Paloma-2 ausgegangen wird.

Endpunkt: _Progressionsfreies Überleben (PFS)_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 Analyse des PFS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des PFS und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion

des Risikos für einen Progress zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).
Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _ Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

   PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des Risikos, nachfolgend eine Chemotherapie zu bekommen zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für diesen Endpunkt nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik anhand der EQ-5D VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

   PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik anhand der EQ-5D VAS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Symptomatik anhand der EQ-5D VAS zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Die Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende wurde mittels MMRM-Analyse berechnet. Das MMRM schließt Baseline-Wert, Behandlungsgruppe, Zeit als stetigen Faktor, Interaktion aus Behandlungsgruppe und Zeit sowie Studie als Kovariablen ein. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Palbociclib + Letrozol. Zusätzlich zu den Mittelwertdifferenz unter Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol werden jeweils mittlere Differenzen inkl. 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.Die EQ-5D VAS wird für Patientinnen des PRO-Population evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für diesen Endpunkt nicht identifiziert werden. Von den Patienten, für die eine Evaluation des EQ-5D Fragebogens geplant war, wurde während der gesamten Laufzeit der Studie PALOMA-2 ein hoher Anteil an ausgefüllten EQ-5D VAS erzielt. Die Rücklaufquoten in der Studie lag bei über 90 %, weshalb das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des jeweiligen Scores zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Die Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende wurde mittels MMRM- Analyse berechnet. Das MMRM schließt Baseline-Wert, Behandlungsgruppe, Zeit als stetigen Faktor, Interaktion aus Behandlungsgruppe und Zeit sowie Studie als Kovariablen ein. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Palbociclib + Letrozol. Zusätzlich zu den Mittelwertdifferenzen unter Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol werden jeweils mittlere Differenzen inkl. 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Der FACT-B und FACT-G wird für Patientinnen der ITT Population evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen (PRO-Population. Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für diesen Endpunkt nicht identifiziert werden. Von den Patienten, für die eine Evaluation des FACT-B Fragebogens geplant war, wurde während der gesamten Laufzeit der Studie PALOMA-2 ein hoher Anteil an ausgefüllten Fragebögen erzielt. Mit Ausnahme des letzten Behandlungszyklus lagen die Rücklaufquoten mit mindestens 90 % in einem hohen Bereich, weshalb das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse

In der Studie PALOMA-2 werden die UE standardisiert gemäß GCP Standards erfasst und nach MedDRA kodiert. Daher erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UE.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

   PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des jeweiligen UE und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner

als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos für das jeweilige UE zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauern wurden alle Ereigniszeitanalysen dieses Endpunkts mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, war das HR nicht berechenbar und stattdessen wurde das RR interpretiert. Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie PALOMA-2 verblindet. Die Analysen wurden anhand aller Patienten aus der Safety-Population, also aller Patienten, für die die Verabreichung von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde, durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden die UE während der Behandlungsdauer und bis 28 Tage danach berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-4

Studie: _PALOMA-4_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report vom 17.5.2021: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of Palbociclib (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Previously Untreated Asian Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer	CSR

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:

Es handelt sich um eine randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels IRT

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels IRT

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PALOMA-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, gruppenparallele Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT (Interactive Randomization Technology). Die Patientinnen wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Behandlungsarm Palbociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach viszeralen Metastasen (ja vs. nein), nach dem krankheitsfreien Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und nach der Art der vorangegangenen Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie vs. keine vorangegangene hormonelle Therapie). Patientinnen und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _Gesamtüberleben (OS)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

   PALOMA-4 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet und mit dem dazugehörigen 95%-KI dargestellt. Die Endpunkterheber und Patientinnen waren in beiden Studien verblindet. Die Analysen wurden anhand der ITT-Population durchgeführt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren für die Paloma-4. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von

einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde demnach für die Paloma-4 als niedrig bewertet.

Endpunkt: _Progressionsfreies Überleben (PFS)_____

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-4 ist eine doppelblinde Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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 Analyse des PFS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des PFS und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des Risikos für einen Progress zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-4 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-4 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _ Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-4 ist eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des Risikos, nachfolgend eine Chemotherapie zu bekommen zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-4 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für diesen Endpunkt nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-4 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik anhand der EQ-5D VAS

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-4 ist eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik anhand der EQ-5D VAS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Symptomatik anhand der EQ-5D VAS zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Die Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende wurde mittels MMRM-Analyse berechnet. Das MMRM schließt Baseline-Wert, Behandlungsgruppe, Zeit als stetigen Faktor, Interaktion aus Behandlungsgruppe und Zeit sowie Studie als Kovariablen ein. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Palbociclib + Letrozol. Zusätzlich zu den Mittelwertdifferenz unter Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol werden jeweils mittlere Differenzen inkl. 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.Die EQ-5D VAS wird für Patientinnen des PRO-Population evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen. Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-4 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für diesen Endpunkt nicht identifiziert werden. Von den Patienten, für die eine Evaluation des EQ-5D Fragebogens geplant war, wurde während der gesamten Laufzeit der Studie PALOMA-4 ein hoher Anteil an ausgefüllten EQ-5D VAS erzielt. Die Rücklaufquoten in der Studie lag bei über 90 %, weshalb das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-4 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-4 ist eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des jeweiligen Scores zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Die Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende wurde mittels MMRM- Analyse berechnet. Das MMRM schließt Baseline-Wert, Behandlungsgruppe, Zeit als stetigen Faktor, Interaktion aus Behandlungsgruppe und Zeit sowie Studie als Kovariablen ein. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Palbociclib + Letrozol. Zusätzlich zu den Mittelwertdifferenzen unter Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol werden jeweils mittlere Differenzen inkl. 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Der FACT-B und FACT-G wird für Patientinnen der ITT Population evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen (PRO-Population. Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-4 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für diesen Endpunkt nicht identifiziert werden. Von den Patienten, für die eine Evaluation des FACT-B Fragebogens

geplant war, wurde während der gesamten Laufzeit der Studie PALOMA-4 ein hoher Anteil an ausgefüllten Fragebögen erzielt. Mit Ausnahme des letzten Behandlungszyklus lagen die Rücklaufquoten mit mindestens 90 % in einem hohen Bereich, weshalb das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-4 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse

In der Studie PALOMA-4 werden die UE standardisiert gemäß GCP Standards erfasst und nach MedDRA kodiert. Daher erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UE.

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-4 ist eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 Analyse der unerwünschten Ereignisse bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des jeweiligen UE und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des Risikos für das jeweilige UE zugunsten von Palbociclib + Letrozol an. Aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauern wurden alle Ereigniszeitanalysen dieses Endpunkts mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein). Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, war das HR nicht berechenbar und stattdessen wurde das RR interpretiert. Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie PALOMA-4 verblindet. Die Analysen wurden anhand aller Patienten aus der Safety-Population, also aller Patienten, für die die Verabreichung von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde, durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden die UE während der Behandlungsdauer und bis 28 Tage danach berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-4 als niedrig eingestuft.

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.*
  - *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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen

Inhaltsverzeichnis

Seite

Anhang 4-G 1: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) 737
Anhang 4-G 1.1: Patientendisposition und Demographie - PALOMA-2 738
Anhang 4-G 1.2: Patientendisposition und Demographie - PALOMA-4 744
Anhang 4-G 1.3: Beobachtungszeiträume – PALOMA-2 750
Anhang 4-G 1.4: Beobachtungszeiträume – PALOMA-4 759
Anhang 4-G 1.5: Erste Folgetherapie 768
Anhang 4-G 1.5.1: Jegliche systemischen Behandlungen – PALOMA-2 768
Anhang 4-G 1.5.2: Jegliche systemischen Behandlungen – PALOMA-4 770
Anhang 4-G 1.5.3: Chemotherapien – PALOMA-2 773
Anhang 4-G 1.5.4: Chemotherapien – PALOMA-4 775
Anhang 4-G 1.6: Gesamtüberleben 777
Anhang 4-G 1.6.1: Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-1 777
Anhang 4-G 1.6.2: Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-2 779
Anhang 4-G 1.6.3: Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-4 781
Anhang 4-G 1.6.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-1 783
Anhang 4-G 1.6.5: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-2 785
Anhang 4-G 1.6.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-4 787
Anhang 4-G 1.7: Progressionsfreies Überleben 789
Anhang 4-G 1.7.1: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-1 789
Anhang 4-G 1.7.2: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-2 791
Anhang 4-G 1.7.3: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-4 794
Anhang 4-G 1.7.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-1 797
Anhang 4-G 1.7.5: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-2 799
Anhang 4-G 1.7.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-4 802
Anhang 4-G 1.8: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie 805
Anhang 4-G 1.8.1: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-2 805
Anhang 4-G 1.8.2: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-4 807
Anhang 4-G 1.8.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-2 809

Anhang 4-G 1.8.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-4 ... 811
Anhang 4-G 1.9: Symptomatik anhand der EQ-5D VAS ... 813
Anhang 4-G 1.9.1: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-2 ... 813
Anhang 4-G 1.9.2: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-4 ... 819
Anhang 4-G 1.9.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-2 ... 825
Anhang 4-G 1.9.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-4 ... 828
Anhang 4-G 1.9.5: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-2 ... 831
Anhang 4-G 1.9.6: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-4 ... 833
Anhang 4-G 1.10: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B ... 835
Anhang 4-G 1.10.1: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-2 ... 835
Anhang 4-G 1.10.2: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-4 ... 876
Anhang 4-G 1.10.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-2 ... 917
Anhang 4-G 1.10.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-4 ... 934
Anhang 4-G 1.10.5: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-2 ... 951
Anhang 4-G 1.10.6: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-4 ... 960
Anhang 4-G 1.11: Unerwünschte Ereignisse ... 969
Anhang 4-G 1.11.1: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-1 ... 969
Anhang 4-G 1.11.2: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-2 ... 971
Anhang 4-G 1.11.3: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-4 ... 973
Anhang 4-G 1.11.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-1 ... 975
Anhang 4-G 1.11.5: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-2 ... 977
Anhang 4-G 1.11.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-4 ... 979
Anhang 4-G 1.11.7: Ergebnisse für SUE – PALOMA-1 ... 981
Anhang 4-G 1.11.8: Ergebnisse für SUE – PALOMA-2 ... 983
Anhang 4-G 1.11.9: Ergebnisse für SUE – PALOMA-4 ... 985
Anhang 4-G 1.11.10: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für SUE – PALOMA-1 987

Anhang 4-G 1.11.11: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für SUE – PALOMA-2 989
Anhang 4-G 1.11.12: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für SUE – PALOMA-4 991
Anhang 4-G 1.11.13: Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-1 993
Anhang 4-G 1.11.14: Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-2 995
Anhang 4-G 1.11.15: Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-4 998
Anhang 4-G 1.11.16: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-1..... 1001
Anhang 4-G 1.11.17: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-2..... 1003
Anhang 4-G 1.11.18: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-4..... 1006
Anhang 4-G 1.11.19: Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-1 1009
Anhang 4-G 1.11.20: Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-2 1011
Anhang 4-G 1.11.21: Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-4 1014
Anhang 4-G 1.11.22: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-1 1017
Anhang 4-G 1.11.23: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-2 1019
Anhang 4-G 1.11.24: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-4 1022
Anhang 4-G 1.11.25: Ergebnisse für AESI – PALOMA-1..... 1025
Anhang 4-G 1.11.26: Ergebnisse für AESI – PALOMA-2..... 1050
Anhang 4-G 1.11.27: Ergebnisse für AESI – PALOMA-4..... 1075
Anhang 4-G 1.11.28: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – PALOMA-1..... 1100
Anhang 4-G 1.11.29: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – PALOMA-2..... 1125
Anhang 4-G 1.11.30: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – PALOMA-4..... 1150
Anhang 4-G 1.11.31: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-1 1175
Anhang 4-G 1.11.32: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-2 1177
Anhang 4-G 1.11.33: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-4 1179
Anhang 4-G 1.11.34: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-1 1181
Anhang 4-G 1.11.35: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-2 1183
Anhang 4-G 1.11.36: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-4 1185

Anhang 4-G 1.11.37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-1 1187
Anhang 4-G 1.11.38: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-2 1191
Anhang 4-G 1.11.39: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-4 1195
Anhang 4-G 1.11.40: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-1 1199
Anhang 4-G 1.11.41: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-2 1203
Anhang 4-G 1.11.42: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-4 1207
Anhang 4-G 1.11.43: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – PALOMA-2 1211
Anhang 4-G 1.11.44: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – PALOMA-4 1220
Anhang 4-G 1.11.45: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – PALOMA-2 1229
Anhang 4-G 1.11.46: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – PALOMA-4 1238
Anhang 4-G 1.11.47: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-1 1247
Anhang 4-G 1.11.48: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-2 1326
Anhang 4-G 1.11.49: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-4 1535
Anhang 4-G 1.11.50: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-1 1610
Anhang 4-G 1.11.51: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-2 1675
Anhang 4-G 1.11.52: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-4 1878
Anhang 4-G 1.12: Subgruppenergebnisse Gesamtüberleben 2011
Anhang 4-G 1.12.1: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-2 2011
Anhang 4-G 1.12.2: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-4 2013
Anhang 4-G 1.12.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-2 2015
Anhang 4-G 1.13: Subgruppenergebnisse Progressionsfreies Überleben 2020
Anhang 4-G 1.13.1: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-2 2020
Anhang 4-G 1.13.2: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-4 2023
Anhang 4-G 1.13.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-2 2026

Anhang 4-G 1.14: Subgruppenergebnisse Zeit bis zu ersten nachfolgenden Chemotherapie 2029
Anhang 4-G 1.14.1: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-2 2029
Anhang 4-G 1.14.2: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-4 2031
Anhang 4-G 1.15: Subgruppenergebnisse Symptomatik anhand der EQ-5D VAS..... 2033
Anhang 4-G 1.15.1: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-2..... 2033
Anhang 4-G 1.15.2: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-4..... 2038
Anhang 4-G 1.15.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-4 2042
Anhang 4-G 1.16: Subgruppenergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B 2046
Anhang 4-G 1.16.1: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-2..... 2046
Anhang 4-G 1.16.2: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-4..... 2076
Anhang 4-G 1.16.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-2..... 2101
Anhang 4-G 1.16.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-4..... 2118
Anhang 4-G 1.17: Subgruppenergebnisse Unerwünschte Ereignisse 2134
Anhang 4-G 1.17.1: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-2 2134
Anhang 4-G 1.17.2: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-4 2136
Anhang 4-G 1.17.3: Ergebnisse für SUE – PALOMA-2..... 2138
Anhang 4-G 1.17.4: Ergebnisse für SUE – PALOMA-4..... 2140
Anhang 4-G 1.17.5: Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-2 2142
Anhang 4-G 1.17.6: Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-4 2144
Anhang 4-G 1.17.7: Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-2 2146
Anhang 4-G 1.17.8: Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-4 2148
Anhang 4-G 1.17.9: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-4 2150
Anhang 4-G 1.17.10: Ergebnisse für AESI – PALOMA-2..... 2153
Anhang 4-G 1.17.11: Ergebnisse für AESI – PALOMA-4..... 2178
Anhang 4-G 1.17.12: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – PALOMA-2..... 2203
Anhang 4-G 1.17.13: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-2 2208
Anhang 4-G 1.17.14: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-4 2211

Anhang 4-G 1.17.15: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-2 2213
Anhang 4-G 1.17.16: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-4 2217
Anhang 4-G 1.17.17: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-2..... 2221
Anhang 4-G 1.17.18: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-4..... 2261
Anhang 4-G 1.17.19: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-2..... 2282
Anhang 4-G 1.17.20: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-4..... 2309
Anhang 4-G 2: Meta-Analyse 2322
Anhang 4-G 2.1: Patientendisposition und Demographie – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2322
Anhang 4-G 2.2: Beobachtungszeiträume – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2327
Anhang 4-G 2.3: Erste Folgetherapie..... 2336
Anhang 4-G 2.3.1: Jegliche systemischen Behandlungen – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2336
Anhang 4-G 2.3.2: Chemotherapien – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2339
Anhang 4-G 2.4: Gesamtüberleben 2341
Anhang 4-G 2.4.1: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2341
Anhang 4-G 2.4.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesamtüberleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2343
Anhang 4-G 2.5: Progressionsfreies Überleben 2345
Anhang 4-G 2.5.1: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2345
Anhang 4-G 2.5.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2348
Anhang 4-G 2.6: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie 2351
Anhang 4-G 2.6.1: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2351
Anhang 4-G 2.6.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 ... 2353
Anhang 4-G 2.7: Symptomatik anhand der EQ-5D VAS 2355
Anhang 4-G 2.7.1: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2355
Anhang 4-G 2.7.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2361

Anhang 4-G 2.7.3: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2364
Anhang 4-G 2.8: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B 2366
Anhang 4-G 2.8.1: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2366
Anhang 4-G 2.8.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2407
Anhang 4-G 2.8.3: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2424
Anhang 4-G 2.9: Unerwünschte Ereignisse 2433
Anhang 4-G 2.9.1: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2433
Anhang 4-G 2.9.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2435
Anhang 4-G 2.9.3: Ergebnisse für SUE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 . 2437
Anhang 4-G 2.9.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für SUE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2439
Anhang 4-G 2.9.5: Ergebnisse für Schwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2441
Anhang 4-G 2.9.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Schwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2443
Anhang 4-G 2.9.7: Ergebnisse für Nichtschwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2445
Anhang 4-G 2.9.8: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2447
Anhang 4-G 2.9.9: Ergebnisse für AESI – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2449
Anhang 4-G 2.9.10: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2474
Anhang 4-G 2.9.11: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2499
Anhang 4-G 2.9.12: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2501
Anhang 4-G 2.9.13: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2503
Anhang 4-G 2.9.14: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2507
Anhang 4-G 2.9.15: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4..... 2511

Anhang 4-G 2.9.16: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2520
Anhang 4-G 2.9.17: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2529
Anhang 4-G 2.9.18: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2764
Anhang 4-G 2.10: Subgruppenergebnisse Gesamtüberleben 2993
Anhang 4-G 2.10.1: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2993
Anhang 4-G 2.10.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2995
Anhang 4-G 2.11: Subgruppenergebnisse Progressionsfreies Überleben 2999
Anhang 4-G 2.11.1: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 2999
Anhang 4-G 2.12: Subgruppenergebnisse Zeit bis zu ersten nachfolgenden Chemotherapie 3002
Anhang 4-G 2.12.1: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3002
Anhang 4-G 2.13: Subgruppenergebnisse Symptomatik anhand der EQ-5D VAS 3004
Anhang 4-G 2.13.1: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3004
Anhang 4-G 2.14: Subgruppenergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B 3008
Anhang 4-G 2.14.1: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3008
Anhang 4-G 2.14.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3033
Anhang 4-G 2.15: Subgruppenergebnisse Unerwünschte Ereignisse 3039
Anhang 4-G 2.15.1: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3039
Anhang 4-G 2.15.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3041
Anhang 4-G 2.15.3: Ergebnisse für SUE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3047
Anhang 4-G 2.15.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für SUE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3049
Anhang 4-G 2.15.5: Ergebnisse für Schwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3053
Anhang 4-G 2.15.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Schwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3055

Anhang 4-G 2.15.7: Ergebnisse für Nichtschwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3058
Anhang 4-G 2.15.8: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3060
Anhang 4-G 2.15.9: Ergebnisse für AESI – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3063
Anhang 4-G 2.15.10: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3088
Anhang 4-G 2.15.11: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3103
Anhang 4-G 2.15.12: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3106
Anhang 4-G 2.15.13: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3110
Anhang 4-G 2.15.14: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3125
Anhang 4-G 2.15.15: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4 3354
Anhang 4-G 3: Forestplots zu Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT 3393

Anhang 4-G 1: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Anhang 4-G 1.1: Patientendisposition und Demographie - PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Subject Disposition at End of Treatment - Palbociclib/Placebo
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Discontinued	401 (90.3)	217 (97.7)
Objective Progression Or Relapse	272 (61.3)	172 (77.5)
Adverse Event	54 (12.2)	10 (4.5)
Global Deterioration Of Health Status	25 (5.6)	12 (5.4)
Subject Refused Continued Treatment For Reason Other Than Adverse Event	20 (4.5)	15 (6.8)
Other	12 (2.7)	3 (1.4)
Subject Died	10 (2.3)	3 (1.4)
Protocol Violation	5 (1.1)	2 (0.9)
Lost To Follow-Up	2 (0.5)	0
Study Terminated By Sponsor	1 (0.2)	0
Ongoing	43 (9.7)	5 (2.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Subject Disposition at End of Treatment - Letrozole
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Discontinued	399 (89.9)	217 (97.7)
Objective Progression Or Relapse	281 (63.3)	171 (77.0)
Subject Refused Continued Treatment For Reason Other Than Adverse Event	26 (5.9)	15 (6.8)
Adverse Event	31 (7.0)	9 (4.1)
Global Deterioration Of Health Status	28 (6.3)	12 (5.4)
Other	15 (3.4)	4 (1.8)
Subject Died	10 (2.3)	3 (1.4)
Protocol Violation	5 (1.1)	3 (1.4)
Lost To Follow-Up	2 (0.5)	0
Study Terminated By Sponsor	1 (0.2)	0
Ongoing	45 (10.1)	5 (2.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Subject Disposition at End of Study
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Discontinued	332 (74.8)	178 (80.2)
Subject Died	273 (61.5)	132 (59.5)
Subject Refused Further Follow-Up	41 (9.2)	28 (12.6)
Lost To Follow-Up	14 (3.2)	16 (7.2)
Other	3 (0.7)	2 (0.9)
Study Terminated By Sponsor	1 (0.2)	0
Ongoing	112 (25.2)	44 (19.8)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Demographic Characteristics
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)	Total (N=666)
Age (years)	n (missing)	444 (0)	222 (0)	666 (0)
	Mean (SD)	61.65 (10.644)	60.56 (11.210)	61.29 (10.839)
	Median	62.00	61.00	62.00
	Q1, Q3	55.00, 69.00	53.00, 68.00	54.00, 69.00
	Min, Max	30.0, 89.0	28.0, 88.0	28.0, 89.0
Weight (kg)	n (missing)	444 (0)	222 (0)	666 (0)
	Mean (SD)	70.74 (16.710)	70.66 (16.972)	70.71 (16.785)
	Median	68.04	66.84	67.50
	Q1, Q3	58.45, 80.20	58.50, 81.00	58.50, 80.30
	Min, Max	33.0, 156.8	35.0, 124.8	33.0, 156.8
Height (cm)	n (missing)	443 (1)	222 (0)	665 (1)
	Mean (SD)	160.49 (7.469)	160.86 (6.588)	160.62 (7.184)
	Median	160.70	161.00	160.90
	Q1, Q3	155.70, 165.00	156.90, 165.10	156.00, 165.10
	Min, Max	134.6, 187.0	138.2, 177.8	134.6, 187.0
Body Mass Index (kg/m**2)	n (missing)	443 (1)	222 (0)	665 (1)
	Mean (SD)	27.32 (5.510)	27.26 (6.155)	27.30 (5.729)
	Median	26.49	26.16	26.40
	Q1, Q3	23.34, 31.09	22.31, 30.39	22.94, 30.83
	Min, Max	14.5, 51.0	14.0, 51.3	14.0, 51.3
Age, n (%)	<65 years	263 (59.2)	141 (63.5)	404 (60.7)
	>=65 years	181 (40.8)	81 (36.5)	262 (39.3)
ECOG Performance Status, n (%)	0	257 (57.9)	102 (45.9)	359 (53.9)
	1/2	187 (42.1)	120 (54.1)	307 (46.1)
Region, n (%)	Asia Pacific	64 (14.4)	28 (12.6)	92 (13.8)
	Europe	212 (47.7)	95 (42.8)	307 (46.1)
	North America	168 (37.8)	99 (44.6)	267 (40.1)
Disease Site [Stratification], n (%)	Non-Visceral	227 (51.1)	111 (50.0)	338 (50.8)
	Visceral	217 (48.9)	111 (50.0)	328 (49.2)
Disease-Free Interval [Stratification], n (%)	<= 12 Months	89 (20.0)	44 (19.8)	133 (20.0)
	> 12 Months	207 (46.6)	104 (46.8)	311 (46.7)
	De Novo Metastatic	148 (33.3)	74 (33.3)	222 (33.3)
Hormonal Therapy [Stratification], n (%)	No Prior Hormonal Therapy	191 (43.0)	95 (42.8)	286 (42.9)
	Prior Hormonal Therapy	253 (57.0)	127 (57.2)	380 (57.1)
Site of Metastases, n (%)	Bone Only	103 (23.2)	48 (21.6)	151 (22.7)
	Non Visceral	128 (28.8)	64 (28.8)	192 (28.8)
	Visceral	213 (48.0)	110 (49.5)	323 (48.5)
Race, n (%)	Asian	65 (14.6)	30 (13.5)	95 (14.3)
	Black	8 (1.8)	3 (1.4)	11 (1.7)
	Other	27 (6.1)	17 (7.7)	44 (6.6)
	White	344 (77.5)	172 (77.5)	516 (77.5)
Bone-only disease at baseline, n (%)	No	341 (76.8)	174 (78.4)	515 (77.3)
	Yes	103 (23.2)	48 (21.6)	151 (22.7)
Measureable Disease, n (%)	No	106 (23.9)	51 (23.0)	157 (23.6)
	Yes	338 (76.1)	171 (77.0)	509 (76.4)
Prior Chemotherapy, n (%)	No	231 (52.0)	113 (50.9)	344 (51.7)
	Yes	213 (48.0)	109 (49.1)	322 (48.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Demographic Characteristics
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)	Total (N=666)
Most Recent Prior Hormonal Therapy, n (%)	Anti-estrogen	155 (34.9)	75 (33.8)	230 (34.5)
	Aromatase-Inhibitor	91 (20.5)	45 (20.3)	136 (20.4)
	Other	4 (0.9)	6 (2.7)	10 (1.5)
Number of disease sites, n (%)	1	138 (31.1)	66 (29.7)	204 (30.6)
	2	117 (26.4)	52 (23.4)	169 (25.4)
	>=3	189 (42.6)	104 (46.8)	293 (44.0)

Anhang 4-G 1.2: Patientendisposition und Demographie - PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Subject Disposition at End of Treatment - Palbociclib/Placebo
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Discontinued	135 (80.4)	155 (90.6)
Objective Progression Or Relapse	104 (61.9)	131 (76.6)
Subject Refused Continued Treatment For Reason Other Than Adverse Event	10 (6.0)	10 (5.8)
Adverse Event	10 (6.0)	4 (2.3)
Global Deterioration Of Health Status	3 (1.8)	7 (4.1)
Other	6 (3.6)	1 (0.6)
Lost To Follow-Up	1 (0.6)	1 (0.6)
Protocol Violation	0	1 (0.6)
Subject Died	1 (0.6)	0
Ongoing	33 (19.6)	16 (9.4)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Subject Disposition at End of Treatment - Letrozole
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Discontinued	135 (80.4)	155 (90.6)
Objective Progression Or Relapse	105 (62.5)	132 (77.2)
Subject Refused Continued Treatment For Reason Other Than Adverse Event	10 (6.0)	10 (5.8)
Adverse Event	9 (5.4)	3 (1.8)
Global Deterioration Of Health Status	3 (1.8)	8 (4.7)
Other	6 (3.6)	0
Lost To Follow-Up	1 (0.6)	1 (0.6)
Protocol Violation	0	1 (0.6)
Subject Died	1 (0.6)	0
Ongoing	33 (19.6)	16 (9.4)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Subject Disposition at End of Study
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)
Discontinued	104 (61.5)	98 (57.3)
Subject Died	79 (46.7)	86 (50.3)
Lost To Follow-Up	9 (5.3)	7 (4.1)
Other	9 (5.3)	5 (2.9)
Subject Refused Further Follow-Up	7 (4.1)	0
Ongoing	65 (38.5)	73 (42.7)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Demographic Characteristics
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)	Total (N=340)
Age (years)	n (missing)	169 (0)	171 (0)	340 (0)
	Mean (SD)	53.79 (8.483)	53.71 (9.145)	53.75 (8.809)
	Median	54.00	54.00	54.00
	Q1, Q3	49.00, 60.00	47.00, 61.00	47.50, 60.00
	Min, Max	31.0, 70.0	29.0, 70.0	29.0, 70.0
Weight (kg)	n (missing)	169 (0)	171 (0)	340 (0)
	Mean (SD)	60.73 (10.109)	60.04 (10.125)	60.38 (10.108)
	Median	60.00	60.00	60.00
	Q1, Q3	54.00, 66.70	53.00, 65.00	53.10, 65.95
	Min, Max	40.0, 98.6	36.0, 100.5	36.0, 100.5
Height (cm)	n (missing)	169 (0)	171 (0)	340 (0)
	Mean (SD)	159.07 (5.665)	158.64 (5.783)	158.86 (5.720)
	Median	158.00	159.00	159.00
	Q1, Q3	155.00, 163.00	155.00, 162.50	155.00, 163.00
	Min, Max	140.0, 174.0	138.5, 174.0	138.5, 174.0
Body Mass Index (kg/m**2)	n (missing)	169 (0)	171 (0)	340 (0)
	Mean (SD)	23.99 (3.729)	23.81 (3.541)	23.90 (3.631)
	Median	23.71	23.44	23.54
	Q1, Q3	21.86, 26.04	21.71, 25.92	21.78, 25.93
	Min, Max	16.4, 38.5	16.3, 39.8	16.3, 39.8
Age Group 1, n (%)	18-44 years	26 (15.4)	25 (14.6)	51 (15.0)
	45-64 years	129 (76.3)	122 (71.3)	251 (73.8)
	>=65 years	14 (8.3)	24 (14.0)	38 (11.2)
Age Group 2, n (%)	<50 years	48 (28.4)	54 (31.6)	102 (30.0)
	>=50 years	121 (71.6)	117 (68.4)	238 (70.0)
Sex, n (%)	Female	169 (100.0)	171 (100.0)	340 (100.0)
Race, n (%)	Asian	169 (100.0)	171 (100.0)	340 (100.0)
ECOG Performance Status, n (%)	0	84 (49.7)	81 (47.4)	165 (48.5)
	1/2	85 (50.3)	90 (52.6)	175 (51.5)
Region/Ethnicity [Stratification], n (%)	Mainland Chinese	141 (83.4)	144 (84.2)	285 (83.8)
	Other	28 (16.6)	27 (15.8)	55 (16.2)
Disease Site [Stratification], n (%)	Non-Visceral	75 (44.4)	75 (43.9)	150 (44.1)
	Visceral	94 (55.6)	96 (56.1)	190 (55.9)
Disease-Free Interval [Stratification], n (%)	<= 12 Months	55 (32.5)	54 (31.6)	109 (32.1)
	> 12 Months	80 (47.3)	85 (49.7)	165 (48.5)
	De Novo Metastatic	34 (20.1)	32 (18.7)	66 (19.4)
Hormonal Therapy [Stratification], n (%)	No Prior Hormonal Therapy	67 (39.6)	67 (39.2)	134 (39.4)
	Prior Hormonal Therapy	102 (60.4)	104 (60.8)	206 (60.6)
Measureable Disease, n (%)	No	24 (14.2)	29 (17.0)	53 (15.6)
	Yes	145 (85.8)	142 (83.0)	287 (84.4)
Adequate Baseline Assessment, n (%)	No	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
	Yes	167 (98.8)	170 (99.4)	337 (99.1)
Number of disease sites, n (%)	1	52 (30.8)	50 (29.2)	102 (30.0)
	2	35 (20.7)	38 (22.2)	73 (21.5)
	>=3	82 (48.5)	83 (48.5)	165 (48.5)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Demographic Characteristics
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)	Total (N=340)
Disease Site, n (%)	ADRENAL	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.5)
	BONE	97 (57.4)	108 (63.2)	205 (60.3)
	BONE WITH SOFT TISSUE EXTENSION	8 (4.7)	7 (4.1)	15 (4.4)
	BRAIN	1 (0.6)	0	1 (0.3)
	BREAST	36 (21.3)	30 (17.5)	66 (19.4)
	CHEST WALL	30 (17.8)	23 (13.5)	53 (15.6)
	LIVER	31 (18.3)	29 (17.0)	60 (17.6)
	LUNG	72 (42.6)	83 (48.5)	155 (45.6)
	LYMPH NODE	96 (56.8)	90 (52.6)	186 (54.7)
	MEDIASTINUM	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (1.2)
	OTHER	18 (10.7)	22 (12.9)	40 (11.8)
	PELVIS	1 (0.6)	0	1 (0.3)
	PLEURA	15 (8.9)	22 (12.9)	37 (10.9)
	PLEURAL EFFUSION	13 (7.7)	13 (7.6)	26 (7.6)
	SKIN	5 (3.0)	1 (0.6)	6 (1.8)
	SPINAL CORD	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
	SUBCUTANEOUS	0	1 (0.6)	1 (0.3)
	UTERUS	1 (0.6)	0	1 (0.3)

Anhang 4-G 1.3: Beobachtungszeiträume – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Duration of Treatment
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Treatment Duration Palbociclib/Placebo (months)	n (missing)	444 (0)	222 (0)
	Mean (SD)	21.72 (20.202)	15.36 (15.929)
	Median	14.41	10.31
	Q1, Q3	6.22, 30.95	4.08, 20.72
	Min, Max	0.0, 75.4	0.3, 75.7
Treatment Duration Letrozole (months)	n (missing)	444 (0)	222 (0)
	Mean (SD)	31.88 (28.873)	20.66 (21.447)
	Median	21.63	13.73
	Q1, Q3	9.64, 45.12	5.43, 27.89
	Min, Max	0.0, 102.3	0.3, 102.5
Overall Treatment Duration (months)	n (missing)	444 (0)	222 (0)
	Mean (SD)	32.14 (29.066)	20.79 (21.555)
	Median	22.04	13.82
	Q1, Q3	9.80, 45.71	5.53, 28.09
	Min, Max	0.0, 102.6	0.3, 104.1

Duration of single treatments is defined as the total number of dosing days from first to and including last day of each study treatment.
Overall duration of treatment is defined as date of first active therapy date until date of last active therapy date.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Observation Time for Overall Survival
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Observation Time for Overall Survival (months)	n (missing)	444 (0)	222 (0)
	Mean (SD)	51.77 (30.888)	48.23 (29.503)
	Median	48.08	40.61
	Q1, Q3	21.45, 87.71	24.80, 78.82
	Min, Max	0.1, 102.9	0.4, 104.2

Follow-up duration is time from randomization until death or last contact alive.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Observation Time for Time to Onset of First Chemotherapy
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Observation Time for Time to Onset of First Chemotherapy (months)	n (missing)	444 (0)	222 (0)
	Mean (SD)	42.55 (31.673)	34.41 (28.027)
	Median	33.96	25.82
	Q1, Q3	14.97, 72.53	12.27, 52.04
	Min, Max	0.1, 102.7	0.4, 104.2

Follow-up duration is time from randomization until onset of subsequent chemotherapy, death or last contact alive.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observation Time for Progression-Free Survival (BICR)
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Observation Time for Progression-Free Survival (BICR) (months)	n (missing)	444 (0)	222 (0)
	Mean (SD)	20.42 (13.573)	15.25 (12.403)
	Median	19.33	12.14
	Q1, Q3	8.24, 34.85	2.96, 24.87
	Min, Max	0.0, 47.2	0.0, 47.2

Follow-up duration is time to event or censoring of progression free survival.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observation Time for Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Observation Time for Progression-Free Survival (Investigator) (months)	n (missing)	444 (0)	222 (0)
	Mean (SD)	21.50 (13.601)	15.91 (12.953)
	Median	20.30	12.96
	Q1, Q3	8.32, 35.86	4.67, 25.16
	Min, Max	0.0, 47.2	0.0, 50.0

Follow-up duration is time to event or censoring of progression free survival.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observation Time for FACT-B Scores
PRO Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Observation Time for Breast Cancer Subscale (BCS) Score (months)	n (missing)	439 (0)	218 (0)
	Mean (SD)	22.38 (13.521)	17.31 (13.076)
	Median	21.78	14.06
	Q1, Q3	9.93, 35.79	5.56, 28.45
	Min, Max	0.1, 48.2	0.8, 50.5
Observation Time for Emotional Well-Being Score (months)	n (missing)	439 (0)	218 (0)
	Mean (SD)	22.38 (13.521)	17.31 (13.076)
	Median	21.78	14.06
	Q1, Q3	9.93, 35.79	5.56, 28.45
	Min, Max	0.1, 48.2	0.8, 50.5
Observation Time for FACT-B Total Score (months)	n (missing)	439 (0)	218 (0)
	Mean (SD)	22.38 (13.521)	17.31 (13.076)
	Median	21.78	14.06
	Q1, Q3	9.93, 35.79	5.56, 28.45
	Min, Max	0.1, 48.2	0.8, 50.5
Observation Time for FACT-G Total Score (months)	n (missing)	439 (0)	218 (0)
	Mean (SD)	22.38 (13.521)	17.31 (13.076)
	Median	21.78	14.06
	Q1, Q3	9.93, 35.79	5.56, 28.45
	Min, Max	0.1, 48.2	0.8, 50.5
Observation Time for TOI Score (months)	n (missing)	439 (0)	218 (0)
	Mean (SD)	22.38 (13.521)	17.31 (13.076)
	Median	21.78	14.06
	Q1, Q3	9.93, 35.79	5.56, 28.45
	Min, Max	0.1, 48.2	0.8, 50.5
Observation Time for Functional Well-Being Score (months)	n (missing)	439 (0)	218 (0)
	Mean (SD)	22.38 (13.521)	17.31 (13.076)
	Median	21.78	14.06
	Q1, Q3	9.93, 35.79	5.56, 28.45
	Min, Max	0.1, 48.2	0.8, 50.5
Observation Time for Physical Well-Being Score (months)	n (missing)	439 (0)	218 (0)
	Mean (SD)	22.38 (13.521)	17.31 (13.076)
	Median	21.78	14.06
	Q1, Q3	9.93, 35.79	5.56, 28.45
	Min, Max	0.1, 48.2	0.8, 50.5
Observation Time for Social/Family Well-Being Score (months)	n (missing)	439 (0)	218 (0)
	Mean (SD)	22.38 (13.521)	17.31 (13.076)
	Median	21.78	14.06
	Q1, Q3	9.93, 35.79	5.56, 28.45
	Min, Max	0.1, 48.2	0.8, 50.5

Follow-up duration is time to last non-missing assessment.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observation Time for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=437)	Placebo + Letrozole (N=218)
Observation Time for EQ-5D VAS (months)	n (missing)	437 (0)	218 (0)
	Mean (SD)	22.32 (13.543)	17.11 (13.052)
	Median	21.78	13.78
	Q1, Q3	9.70, 35.72	5.56, 28.09
	Min, Max	0.1, 48.2	0.7, 48.6

Follow-up duration is time to last non-missing assessment.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Observation Time for Safety
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Observation Time for Safety (months)	n (missing)	444 (0)	222 (0)
	Mean (SD)	32.94 (28.877)	21.68 (21.480)
	Median	22.96	14.74
	Q1, Q3	10.66, 46.63	6.45, 29.01
	Min, Max	0.1, 102.6	0.4, 104.1

Follow-up duration is defined as date of first active therapy date until date of last active therapy date + 28 days. It is shortened to death date if it occured earlier.

Anhang 4-G 1.4: Beobachtungszeiträume – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Duration of Treatment
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Treatment Duration Palbociclib/Placebo (months)	n (missing)	168 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.04 (18.667)	19.10 (16.434)
	Median	19.36	13.82
	Q1, Q3	8.26, 38.42	6.91, 27.93
	Min, Max	0.5, 61.6	0.4, 60.3
Treatment Duration Letrozole (months)	n (missing)	168 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.20 (18.622)	19.26 (16.393)
	Median	19.46	14.01
	Q1, Q3	8.44, 38.65	7.37, 28.16
	Min, Max	0.6, 61.6	0.6, 60.3
Overall Treatment Duration (months)	n (missing)	168 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.20 (18.622)	19.26 (16.393)
	Median	19.46	14.01
	Q1, Q3	8.44, 38.65	7.37, 28.16
	Min, Max	0.6, 61.6	0.6, 60.3

Duration of single treatments is defined as the total number of dosing days from first to and including last day of each study treatment.
Overall duration of treatment is defined as date of first active therapy date until date of last active therapy date.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observation Time for Overall Survival
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)
Observation Time for Overall Survival (months)	n (missing)	169 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	37.44 (17.262)	38.22 (16.892)
	Median	41.41	45.07
	Q1, Q3	24.61, 52.53	25.86, 52.53
	Min, Max	0.0, 61.6	0.9, 63.5

Follow-up duration is time from randomization until death or last contact alive.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observation Time for Time to Onset of First Chemotherapy
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)
Observation Time for Time to Onset of First Chemotherapy (months)	n (missing)	169 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	30.28 (18.870)	26.24 (18.757)
	Median	27.66	21.91
	Q1, Q3	14.38, 49.21	9.61, 44.97
	Min, Max	0.0, 61.6	0.9, 61.2

Follow-up duration is time from randomization until onset of subsequent chemotherapy, death or last contact alive.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observation Time for Progression-Free Survival (BICR)
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)
Observation Time for Progression-Free Survival (BICR) (months)	n (missing)	169 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	21.09 (17.819)	16.42 (15.832)
	Median	16.64	11.09
	Q1, Q3	5.59, 30.69	4.93, 22.34
	Min, Max	0.0, 61.1	0.0, 58.3

Follow-up duration is time to event or censoring of progression free survival.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observation Time for Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)
Observation Time for Progression-Free Survival (Investigator) (months)	n (missing)	169 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	22.50 (18.463)	18.17 (15.855)
	Median	17.11	13.85
	Q1, Q3	5.82, 33.22	5.72, 25.16
	Min, Max	0.0, 61.0	0.0, 58.3

Follow-up duration is time to event or censoring of progression free survival.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observation Time for FACT-B Scores
PRO Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Observation Time for Breast Cancer Subscale (BCS) Score (months)	n (missing)	166 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.28 (18.271)	19.09 (16.230)
	Median	19.41	14.01
	Q1, Q3	8.52, 38.91	6.48, 28.16
	Min, Max	1.0, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for Emotional Well-Being Score (months)	n (missing)	166 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.28 (18.271)	19.09 (16.230)
	Median	19.41	14.01
	Q1, Q3	8.52, 38.91	6.48, 28.16
	Min, Max	1.0, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for FACT-B Total Score (months)	n (missing)	166 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.28 (18.271)	19.09 (16.230)
	Median	19.41	14.01
	Q1, Q3	8.52, 38.91	6.48, 28.16
	Min, Max	1.0, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for FACT-G Total Score (months)	n (missing)	166 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.28 (18.271)	19.09 (16.230)
	Median	19.41	14.01
	Q1, Q3	8.52, 38.91	6.48, 28.16
	Min, Max	1.0, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for TOI Score (months)	n (missing)	166 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.28 (18.271)	19.09 (16.230)
	Median	19.41	14.01
	Q1, Q3	8.52, 38.91	6.48, 28.16
	Min, Max	1.0, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for Functional Well-Being Score (months)	n (missing)	166 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.28 (18.271)	19.09 (16.230)
	Median	19.41	14.01
	Q1, Q3	8.52, 38.91	6.48, 28.16
	Min, Max	1.0, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for Physical Well-Being Score (months)	n (missing)	166 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.28 (18.271)	19.09 (16.230)
	Median	19.41	14.01
	Q1, Q3	8.52, 38.91	6.48, 28.16
	Min, Max	1.0, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for Social/Family Well-Being Score (months)	n (missing)	166 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.28 (18.271)	19.09 (16.230)
	Median	19.41	14.01
	Q1, Q3	8.52, 38.91	6.48, 28.16
	Min, Max	1.0, 60.2	0.6, 59.3

Follow-up duration is time to last non-missing assessment.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observation Time for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Observation Time for EQ-5D VAS (months)	n (missing)	166 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.30 (18.288)	19.09 (16.230)
	Median	19.41	14.01
	Q1, Q3	8.52, 38.91	6.48, 28.16
	Min, Max	1.0, 60.2	0.6, 59.3

Follow-up duration is time to last non-missing assessment.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observation Time for Safety
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Observation Time for Safety (months)	n (missing)	168 (0)	171 (0)
	Mean (SD)	24.92 (18.348)	20.09 (16.228)
	Median	20.38	14.93
	Q1, Q3	9.36, 39.57	7.93, 29.08
	Min, Max	1.5, 61.6	0.9, 60.3

Follow-up duration is defined as date of first active therapy date until date of last active therapy date + 28 days. It is shortened to death date if it occured earlier.

Anhang 4-G 1.5: Erste Folgetherapie

Anhang 4-G 1.5.1: Jegliche systemischen Behandlungen – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Summary of First Follow-Up Systhemic Therapy
Intent to Treat Set

Any Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444) n (%)	Placebo + Letrozole (N=222) n (%)
Subjects with at least one therapy	322 (72.5)	190 (85.6)
FULVESTRANT	91 (20.5)	55 (24.8)
EXEMESTANE	50 (11.3)	40 (18.0)
LETROZOLE	57 (12.8)	26 (11.7)
EVEROLIMUS	33 (7.4)	31 (14.0)
CAPECITABINE	36 (8.1)	17 (7.7)
PACLITAXEL	28 (6.3)	17 (7.7)
PALBOCICLIB	18 (4.1)	18 (8.1)
BLINDED THERAPY	9 (2.0)	11 (5.0)
CYCLOPHOSPHAMIDE	9 (2.0)	8 (3.6)
TAMOXIFEN	11 (2.5)	6 (2.7)
DOXORUBICIN	6 (1.4)	6 (2.7)
INVESTIGATIONAL DRUG	7 (1.6)	5 (2.3)
DOCETAXEL	4 (0.9)	4 (1.8)
TAMOXIFEN CITRATE	7 (1.6)	1 (0.5)
CARBOPLATIN	5 (1.1)	2 (0.9)
PACLITAXEL ALBUMIN	4 (0.9)	2 (0.9)
BEVACIZUMAB	3 (0.7)	2 (0.9)
EPIRUBICIN	4 (0.9)	1 (0.5)
FLUOROURACIL	3 (0.7)	2 (0.9)
VINORELBINE	2 (0.5)	2 (0.9)
ABEMACICLIB	2 (0.5)	1 (0.5)
ANASTROZOLE	1 (0.2)	2 (0.9)
GEMCITABINE	2 (0.5)	1 (0.5)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	3 (0.7)	0
METHOTREXATE	1 (0.2)	2 (0.9)
TRASTUZUMAB	1 (0.2)	2 (0.9)
AMCENESTRANT	2 (0.5)	0
ERIBULIN	2 (0.5)	0
PERTUZUMAB	0	2 (0.9)
TOREMIFENE CITRATE	1 (0.2)	1 (0.5)
XENTUZUMAB	0	2 (0.9)
ALISERTIB	1 (0.2)	0
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	0	1 (0.5)
ATEZOLIZUMAB	1 (0.2)	0
BUPARLISIB	0	1 (0.5)
ENTINOSTAT	1 (0.2)	0
ETOPOSIDE	1 (0.2)	0
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	0
GIMERACIL;OTERACIL POTASSIUM;TEGAFUR	1 (0.2)	0
IPATASERTIB	1 (0.2)	0
LIPOSOMAL DOXORUBICIN	1 (0.2)	0
LUCITANIB	1 (0.2)	0
MEDROXYPROGESTERONE ACETATE	1 (0.2)	0
MEGESTROL	1 (0.2)	0
MITOMYCIN	1 (0.2)	0
MITOXANTRONE	1 (0.2)	0
NIROGACESTAT	1 (0.2)	0
PAZOPANIB	1 (0.2)	0
PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	0
PLACEBO	0	1 (0.5)
TASELISIB	1 (0.2)	0
TEGAFUR	0	1 (0.5)
VELIPARIB	1 (0.2)	0
VENETOCLAX	1 (0.2)	0
ZOLEDRONIC ACID	1 (0.2)	0
ZOLEDRONIC ACID MONOHYDRATE	1 (0.2)	0

Anhang 4-G 1.5.2: Jegliche systemischen Behandlungen – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Summary of First Follow-Up Systhemic Therapy
Intent to Treat Set

Any Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169) n (%)	Placebo + Letrozole (N=171) n (%)
Subjects with at least one therapy	85 (50.3)	116 (67.8)
CAPECITABINE	24 (14.2)	22 (12.9)
DOCETAXEL	12 (7.1)	16 (9.4)
EXEMESTANE	10 (5.9)	15 (8.8)
FULVESTRANT	7 (4.1)	15 (8.8)
PACLITAXEL	8 (4.7)	7 (4.1)
LETROZOLE	5 (3.0)	9 (5.3)
TOREMIFENE	5 (3.0)	3 (1.8)
CYCLOPHOSPHAMIDE	3 (1.8)	4 (2.3)
VINORELBINE	3 (1.8)	4 (2.3)
XELODA	1 (0.6)	6 (3.5)
BLINDED THERAPY	2 (1.2)	4 (2.3)
HERBAL PREPARATION	1 (0.6)	4 (2.3)
TAMOXIFEN	3 (1.8)	2 (1.2)
EPIRUBICIN	1 (0.6)	3 (1.8)
GEMCITABINE	1 (0.6)	3 (1.8)
PACLITAXEL LIPOSOME	2 (1.2)	2 (1.2)
VINORELBINE TARTRATE	0	4 (2.3)
AROMASIN	0	3 (1.8)
CISPLATIN	2 (1.2)	1 (0.6)
DOXORUBICIN	1 (0.6)	2 (1.2)
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	3 (1.8)	0
FULVESTRANT INJECTION	0	3 (1.8)
PIRARUBICIN	1 (0.6)	2 (1.2)
ANASTROZOLE	2 (1.2)	0
BICALUTAMIDE	0	2 (1.2)
CHIDAMIDE	1 (0.6)	1 (0.6)
EVEROLIMUS	1 (0.6)	1 (0.6)
FASLODEX	1 (0.6)	1 (0.6)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	2 (1.2)
NEDAPLATIN	1 (0.6)	1 (0.6)
TEGAFUR	1 (0.6)	1 (0.6)
TRASTUZUMAB	2 (1.2)	0
5 FU	0	1 (0.6)
ABRAXANE	0	1 (0.6)
ADRIBLASTINA	0	1 (0.6)
AFINITOR	0	1 (0.6)
CARBOPLATIN	0	1 (0.6)
CIMETIDINE	1 (0.6)	0
CIS-PLATINUM	1 (0.6)	0
CISPLATIN;DOCETAXEL	1 (0.6)	0
CISPLATIN;PACLITAXEL	0	1 (0.6)
DENOSUMAB	1 (0.6)	0
DEXRAZOXANE HYDROCHLORIDE	1 (0.6)	0
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (0.6)	0
DISODIUM CANTHARIDINATE	0	1 (0.6)
DOCETAXEL LIPOSOME	0	1 (0.6)
ENDOXAN [CYCLOPHOSPHAMIDE]	0	1 (0.6)
ESOMEPRAZOLE SODIUM	1 (0.6)	0
ETOPOSIDE	0	1 (0.6)
FARLUTAL	0	1 (0.6)
FEMARA	0	1 (0.6)
FLUOROURACIL	0	1 (0.6)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.6)
INTAXEL [PACLITAXEL]	1 (0.6)	0
IRINOTECAN	1 (0.6)	0
LETROZOL	0	1 (0.6)
LOBAPLATIN	1 (0.6)	0
MONOSIALOTETRAHEXOSYLGANGLIOSIDE SODIUM	1 (0.6)	0

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Summary of First Follow-Up Systhemic Therapy
Intent to Treat Set

Any Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169) n (%)	Placebo + Letrozole (N=171) n (%)
NAVELBINE	1 (0.6)	0
OXYCODONE	0	1 (0.6)
PACLITAXEL ALBUMIN	1 (0.6)	0
PALBOCICLIB	0	1 (0.6)
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	1 (0.6)	0
PARAPLATIN	0	1 (0.6)
RIBONUCLEIC ACID II	1 (0.6)	0
TAMOXIFEN CITRATE	1 (0.6)	0
THYMOPENTIN	1 (0.6)	0
ZOLEDRONIC ACID	1 (0.6)	0

Anhang 4-G 1.5.3: Chemotherapien – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Summary of First Follow-Up Chemotherapy
Intent to Treat Set

Any Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444) n (%)	Placebo + Letrozole (N=222) n (%)
Subjects with at least one therapy	221 (49.8)	134 (60.4)
CAPECITABINE	98 (22.1)	70 (31.5)
PACLITAXEL	60 (13.5)	36 (16.2)
CYCLOPHOSPHAMIDE	15 (3.4)	12 (5.4)
DOXORUBICIN	8 (1.8)	7 (3.2)
DOCETAXEL	8 (1.8)	5 (2.3)
PACLITAXEL ALBUMIN	7 (1.6)	4 (1.8)
CARBOPLATIN	6 (1.4)	3 (1.4)
FLUOROURACIL	5 (1.1)	4 (1.8)
EPIRUBICIN	4 (0.9)	4 (1.8)
VINORELBINE	6 (1.4)	2 (0.9)
GEMCITABINE	3 (0.7)	2 (0.9)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	5 (1.1)	0
METHOTREXATE	2 (0.5)	3 (1.4)
ERIBULIN	4 (0.9)	0
LIPOSOMAL DOXORUBICIN	4 (0.9)	0
PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	4 (0.9)	0
VINORELBINE TARTRATE	3 (0.7)	1 (0.5)
GIMERACIL;OTERACIL POTASSIUM;TEGAFUR	2 (0.5)	1 (0.5)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	1 (0.5)
MITOMYCIN	2 (0.5)	0
MITOXANTRONE	1 (0.2)	1 (0.5)
CISPLATIN	1 (0.2)	0
CYCLOPHOSPHAMIDE MONOHYDRATE	1 (0.2)	0
CYTARABINE	1 (0.2)	0
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	0
ETOPOSIDE	1 (0.2)	0
TEGAFUR	0	1 (0.5)

Anhang 4-G 1.5.4: Chemotherapien – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Summary of First Follow-Up Chemotherapy
Intent to Treat Set

Any Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169) n (%)	Placebo + Letrozole (N=171) n (%)
Subjects with at least one therapy	67 (39.6)	90 (52.6)
CAPECITABINE	35 (20.7)	35 (20.5)
DOCETAXEL	14 (8.3)	22 (12.9)
PACLITAXEL	10 (5.9)	10 (5.8)
XELODA	2 (1.2)	9 (5.3)
CYCLOPHOSPHAMIDE	5 (3.0)	5 (2.9)
VINORELBINE	4 (2.4)	4 (2.3)
PACLITAXEL LIPOSOME	2 (1.2)	4 (2.3)
GEMCITABINE	2 (1.2)	3 (1.8)
DOXORUBICIN	2 (1.2)	2 (1.2)
EPIRUBICIN	1 (0.6)	3 (1.8)
NAVELBINE	1 (0.6)	3 (1.8)
VINORELBINE TARTRATE	0	4 (2.3)
CISPLATIN	2 (1.2)	1 (0.6)
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	3 (1.8)	0
PIRARUBICIN	1 (0.6)	2 (1.2)
ENDOXAN [CYCLOPHOSPHAMIDE]	1 (0.6)	1 (0.6)
FLUOROURACIL	1 (0.6)	1 (0.6)
LOBAPLATIN	1 (0.6)	1 (0.6)
NEDAPLATIN	1 (0.6)	1 (0.6)
PACLITAXEL ALBUMIN	1 (0.6)	1 (0.6)
TEGAFUR	1 (0.6)	1 (0.6)
5 FU	0	1 (0.6)
ABRAXANE	0	1 (0.6)
ADRIBLASTINA	0	1 (0.6)
AFINITOR	0	1 (0.6)
CARBOPLATIN	0	1 (0.6)
CIS-PLATINUM	1 (0.6)	0
CISPLATIN;DOCETAXEL	1 (0.6)	0
CISPLATIN;PACLITAXEL	0	1 (0.6)
DOCETAXEL LIPOSOME	0	1 (0.6)
ETOPOSIDE	0	1 (0.6)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.6)
GEMCITABINE;PACLITAXEL	1 (0.6)	0
INTAXEL [PACLITAXEL]	1 (0.6)	0
IRINOTECAN	1 (0.6)	0
PARAPLATIN	0	1 (0.6)
VINORELBINE BITARTRATE	0	1 (0.6)

Anhang 4-G 1.6: Gesamtüberleben

Anhang 4-G 1.6.1: Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Overall Survival
Group: Phase 2 Combined - Full Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=84)	Letrozole (N=81)
Number of subjects with events, n (%)	60 (71.4)	56 (69.1)
Unknown	2 (2.4)	4 (4.9)
Other	2 (2.4)	3 (3.7)
Disease Under Study	56 (66.7)	49 (60.5)
Number of censored subjects, n (%)	24 (28.6)	25 (30.9)
Subject No Longer Willing To Participate	6 (7.1)	9 (11.1)
Lost To Follow-up	3 (3.6)	5 (6.2)
Alive	15 (17.9)	11 (13.6)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	89.0 (80.0, 94.1)	87.0 (77.2, 92.8)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	77.9 (67.2, 85.5)	71.1 (59.4, 79.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	50.8 (39.3, 61.2)	47.4 (35.6, 58.3)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	25.7 (19.9, 28.1)	23.3 (15.3, 26.6)
Median (95% CI)	37.5 (31.4, 47.8)	34.5 (27.4, 42.6)
75%-ile (95% CI)	65.4 (50.1, NE)	54.3 (47.0, NE)
Stratified analysis [4]		
Hazard Ratio (95% CI) [5]	0.90 (0.62, 1.29)	
p-value [6]	0.5625	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [5]	0.88 (0.61, 1.27)	
p-value [6]	0.5034	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Stratified by PART.
[5] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[6] 2-sided p-value from the log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Anhang 4-G 1.6.2: Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Overall Survival
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	273 (61.5)	132 (59.5)
Unknown	16 (3.6)	7 (3.2)
Study Treatment Toxicity	1 (0.2)	1 (0.5)
Other	21 (4.7)	11 (5.0)
Missing	1 (0.2)	0
Disease Under Study	234 (52.7)	113 (50.9)
Number of censored subjects, n (%)	171 (38.5)	90 (40.5)
Subject Remains In Follow-up	112 (25.2)	43 (19.4)
Subject No Longer Being Followed For Survival	59 (13.3)	47 (21.2)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	92.7 (89.8, 94.7)	94.9 (91.0, 97.2)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	78.4 (74.1, 82.0)	82.5 (76.6, 87.0)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	69.8 (65.1, 73.9)	65.0 (58.0, 71.1)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	57.2 (52.3, 61.8)	52.8 (45.6, 59.5)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	45.5 (40.6, 50.3)	41.9 (34.8, 48.8)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	39.7 (34.8, 44.5)	37.7 (30.8, 44.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	29.0 (23.1, 34.6)	28.4 (24.9, 32.2)
Median (95% CI)	53.9 (49.8, 60.8)	51.2 (43.7, 58.9)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (89.4, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.96 (0.78, 1.18)	
p-value [5]	0.6755	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.77, 1.17)	
p-value [5]	0.6413	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Anhang 4-G 1.6.3: Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-4

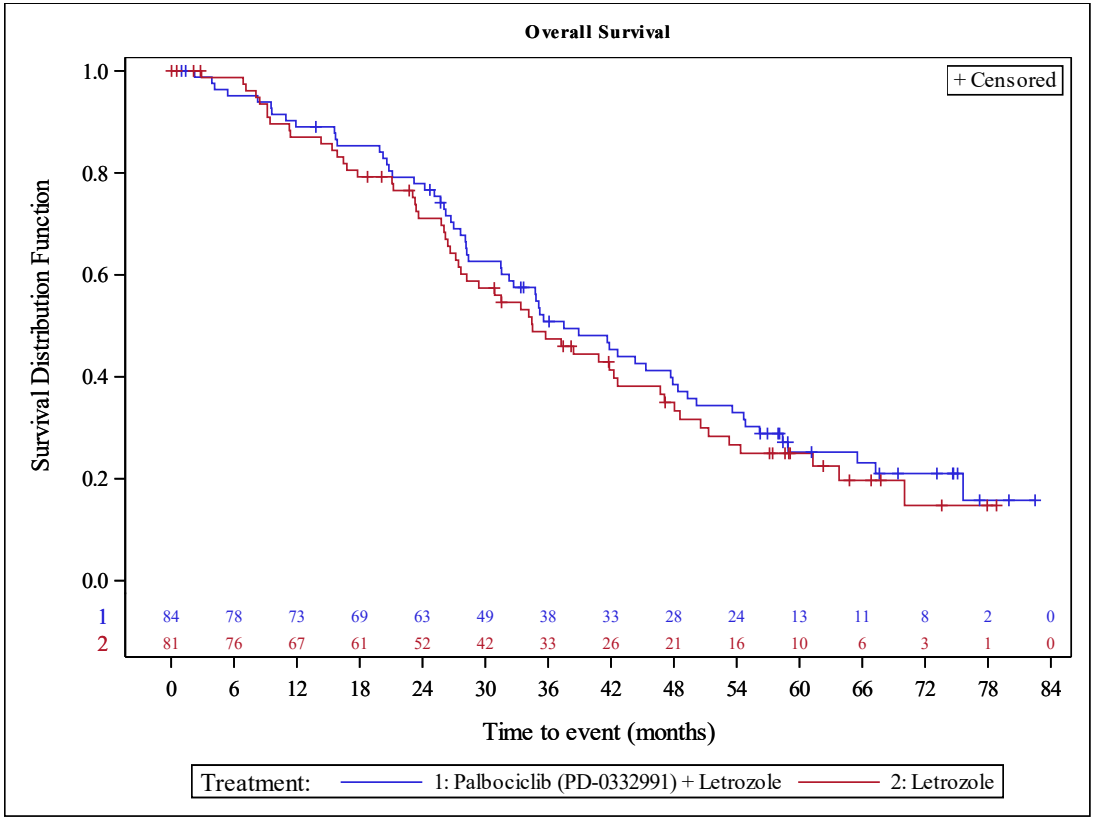
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Overall Survival
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	79 (46.7)	86 (50.3)
Unknown	25 (14.8)	28 (16.4)
Study Treatment Toxicity	1 (0.6)	0
Other	0	1 (0.6)
Disease Under Study	53 (31.4)	57 (33.3)
Number of censored subjects, n (%)	90 (53.3)	85 (49.7)
Subject Remains In Follow-up	72 (42.6)	75 (43.9)
Subject No Longer Being Followed For Survival	18 (10.7)	10 (5.8)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	92.8 (87.6, 95.8)	90.5 (85.0, 94.1)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	80.3 (73.3, 85.6)	78.0 (71.0, 83.6)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	67.1 (59.1, 73.8)	60.6 (52.7, 67.5)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	53.5 (45.2, 61.1)	52.0 (44.1, 59.4)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	43.1 (33.5, 52.4)	41.1 (30.6, 51.3)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	29.1 (21.7, 34.0)	26.9 (19.1, 30.6)
Median (95% CI)	51.7 (43.0, NE)	51.5 (41.0, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.70, 1.29)	
p-value [5]	0.7300	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.70, 1.29)	
p-value [5]	0.7331	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

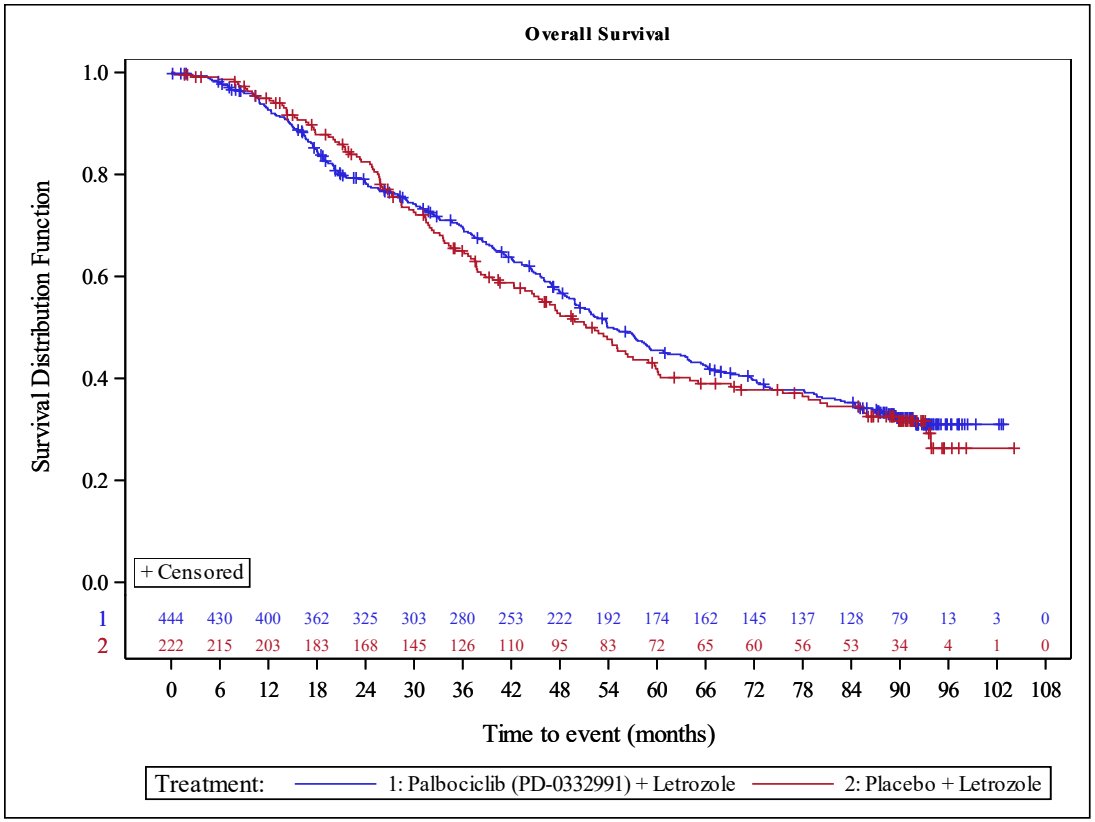
Anhang 4-G 1.6.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
Group: Phase 2 Combined - Full Analysis Set



Anhang 4-G 1.6.5: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-2

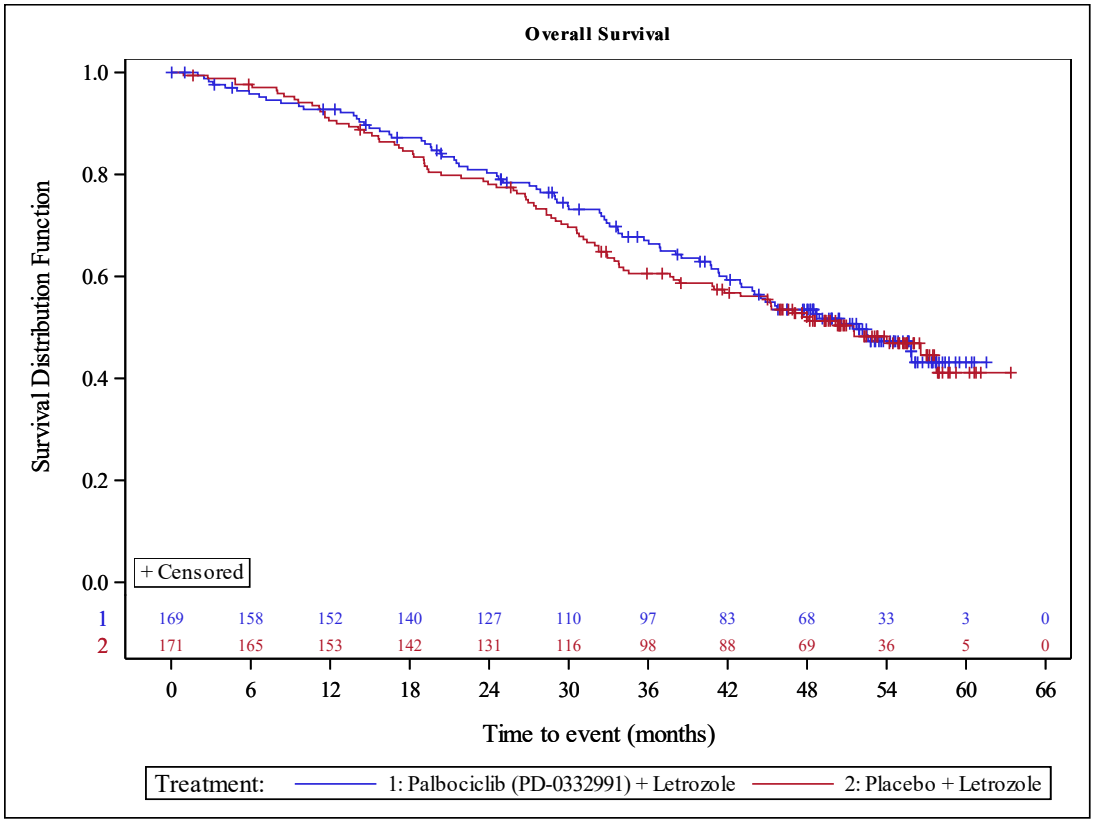
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.6.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.7: Progressionsfreies Überleben

Anhang 4-G 1.7.1: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival
Group: Phase 2 Combined - Full Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=84)	Letrozole (N=81)
Number of subjects with events, n (%)	48 (57.1)	62 (76.5)
Objective progression	47 (56.0)	62 (76.5)
Death without objective Progression	1 (1.2)	0
Number of censored subjects, n (%)	36 (42.9)	19 (23.5)
Unacceptable gap (>18 weeks) between disease progression or death and the most recent prior adequate	4 (4.8)	0
No on-study disease assessments	6 (7.1)	6 (7.4)
In follow-up for disease progression	3 (3.6)	2 (2.5)
Given new anti-cancer treatment prior to disease progression and last dose of study treatment	1 (1.2)	2 (2.5)
Discontinued treatment without disease progression or death	22 (26.2)	9 (11.1)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	71.8 (59.7, 80.9)	41.7 (30.2, 52.9)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	46.7 (34.0, 58.5)	17.0 (8.8, 27.4)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	24.1 (13.6, 36.3)	9.7 (3.5, 19.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	11.0 (7.8, 13.1)	2.7 (1.9, 5.3)
Median (95% CI)	22.0 (13.8, 26.2)	10.2 (5.7, 12.6)
75%-ile (95% CI)	35.3 (26.2, NE)	16.8 (12.9, 33.2)
Stratified analysis [4]		
Hazard Ratio (95% CI) [5]	0.47 (0.32, 0.69)	
p-value [6]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [5]	0.46 (0.31, 0.67)	
p-value [6]	<.0001	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Stratified by PART.
[5] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[6] 2-sided p-value from the log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Anhang 4-G 1.7.2: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (BICR)
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	193 (43.5)	118 (53.2)
Objective progression	184 (41.4)	116 (52.3)
Death without objective progression	9 (2.0)	2 (0.9)
Number of censored subjects, n (%)	251 (56.5)	104 (46.8)
Unacceptable gap (>30 weeks) between PD or Death to the most recent prior adequate assessment	3 (0.7)	2 (0.9)
No scans/data available	11 (2.5)	7 (3.2)
No on-study disease assessments	2 (0.5)	0
In follow-up for progression	107 (24.1)	23 (10.4)
Given new anti-cancer treatment prior to disease progression and last dose of study treatment	0	4 (1.8)
Discontinued treatment without disease progression or death	128 (28.8)	68 (30.6)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	75.7 (71.3, 79.6)	66.4 (59.1, 72.7)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	59.8 (54.6, 64.6)	46.5 (38.6, 53.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	48.2 (42.6, 53.6)	29.1 (21.6, 37.0)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	0.0 (0.0, 0.0)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	0.0 (0.0, 0.0)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	0.0 (0.0, 0.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	13.5 (11.0, 14.1)	8.3 (5.6, 11.1)
Median (95% CI)	35.7 (27.7, 38.9)	19.5 (16.6, 26.6)
75%-ile (95% CI)	NE (41.7, NE)	38.5 (30.6, 47.1)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.61 (0.49, 0.77)	
p-value [5]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.61 (0.48, 0.77)	
p-value [5]	<.0001	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	245 (55.2)	160 (72.1)
Objective progression	233 (52.5)	157 (70.7)
Death without objective progression	12 (2.7)	3 (1.4)
Number of censored subjects, n (%)	199 (44.8)	62 (27.9)
Unacceptable gap (>30 weeks) between PD or Death to the most recent prior adequate assessment	3 (0.7)	3 (1.4)
No on-study disease assessments	12 (2.7)	6 (2.7)
In follow-up for progression	127 (28.6)	29 (13.1)
Given new anti-cancer treatment prior to disease progression and last dose of study treatment	0	3 (1.4)
Discontinued treatment without disease progression or death	57 (12.8)	21 (9.5)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	72.5 (68.0, 76.5)	57.3 (50.2, 63.7)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	53.5 (48.5, 58.2)	34.2 (27.6, 40.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	40.1 (35.2, 45.0)	21.2 (15.6, 27.4)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	9.4 (3.8, 18.1)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	11.1 (10.4, 13.6)	5.6 (4.7, 8.1)
Median (95% CI)	27.6 (22.4, 30.3)	14.5 (12.3, 17.1)
75%-ile (95% CI)	NE (41.7, NE)	30.6 (25.1, 38.9)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.56 (0.46, 0.69)	
p-value [5]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.56 (0.46, 0.69)	
p-value [5]	<.0001	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Anhang 4-G 1.7.3: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (BICR)
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	102 (60.4)	96 (56.1)
Objective progression	99 (58.6)	93 (54.4)
Death without objective progression	3 (1.8)	3 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	67 (39.6)	75 (43.9)
Unacceptable gap (>30 weeks) between PD or Death to the most recent prior adequate assessment	2 (1.2)	4 (2.3)
No on-study disease assessments	2 (1.2)	2 (1.2)
No adequate baseline assessments	4 (2.4)	5 (2.9)
In follow-up for disease progression	26 (15.4)	13 (7.6)
Given new anti-cancer treatment prior to disease progression	25 (14.8)	43 (25.1)
Discontinued treatment without disease progression or death	8 (4.7)	8 (4.7)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	66.6 (58.5, 73.4)	59.1 (50.4, 66.8)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	44.7 (36.4, 52.5)	40.2 (31.6, 48.6)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	35.6 (27.5, 43.7)	31.9 (23.6, 40.5)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	27.7 (20.1, 35.9)	20.3 (12.5, 29.5)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	26.1 (18.4, 34.5)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	8.4 (5.6, 11.3)	8.4 (5.7, 11.1)
Median (95% CI)	21.6 (16.6, 30.4)	16.4 (13.8, 22.2)
75%-ile (95% CI)	NE (38.9, NE)	44.5 (33.2, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.86 (0.65, 1.14)	
p-value [5]	0.2956	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.85 (0.65, 1.13)	
p-value [5]	0.2716	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

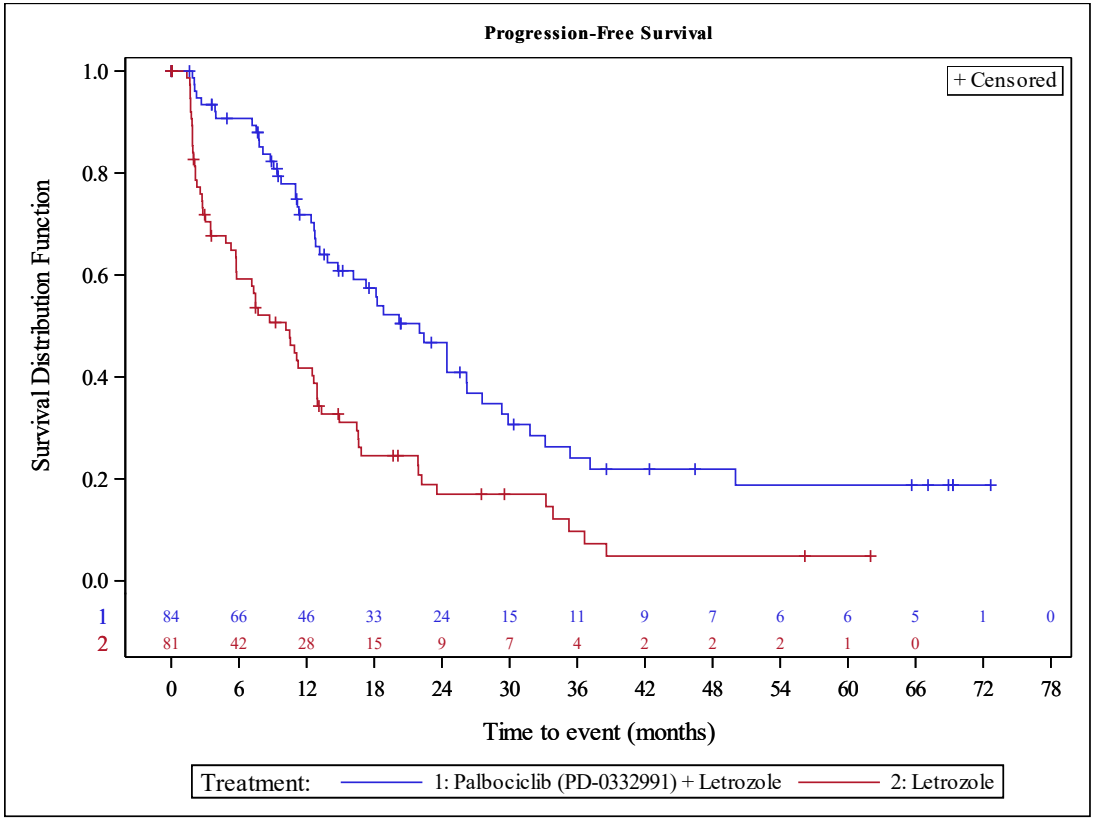
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	116 (68.6)	142 (83.0)
Objective progression	114 (67.5)	138 (80.7)
Death without objective progression	2 (1.2)	4 (2.3)
Number of censored subjects, n (%)	53 (31.4)	29 (17.0)
Unacceptable gap (>30 weeks) between PD or Death to the most recent prior adequate assessment	2 (1.2)	1 (0.6)
No on-study disease assessments	2 (1.2)	2 (1.2)
No adequate baseline assessments	2 (1.2)	1 (0.6)
In follow-up for disease progression	31 (18.3)	13 (7.6)
Given new anti-cancer treatment prior to disease progression	9 (5.3)	10 (5.8)
Discontinued treatment without disease progression or death	7 (4.1)	2 (1.2)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	65.9 (58.0, 72.7)	58.8 (50.8, 66.0)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	44.2 (36.2, 51.8)	29.4 (22.5, 36.6)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	29.6 (22.5, 37.0)	20.2 (14.3, 26.9)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	25.0 (18.3, 32.3)	12.0 (7.4, 17.7)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	11.1 (1.5, 31.9)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	8.4 (5.6, 11.1)	8.3 (5.7, 8.4)
Median (95% CI)	21.5 (16.6, 24.9)	13.9 (13.7, 16.6)
75%-ile (95% CI)	55.4 (33.0, NE)	28.8 (21.9, 36.0)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.68 (0.53, 0.87)	
p-value [5]	0.0018	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.67 (0.52, 0.86)	
p-value [5]	0.0015	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

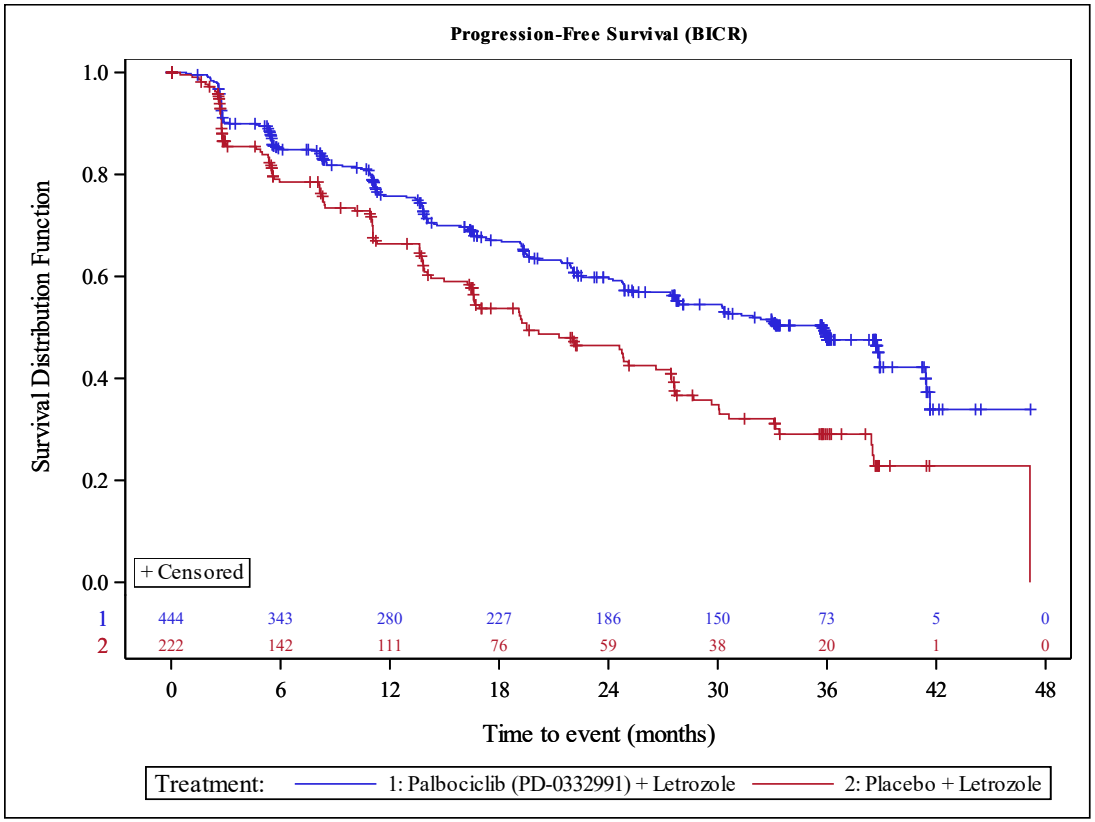
Anhang 4-G 1.7.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival
Group: Phase 2 Combined - Full Analysis Set



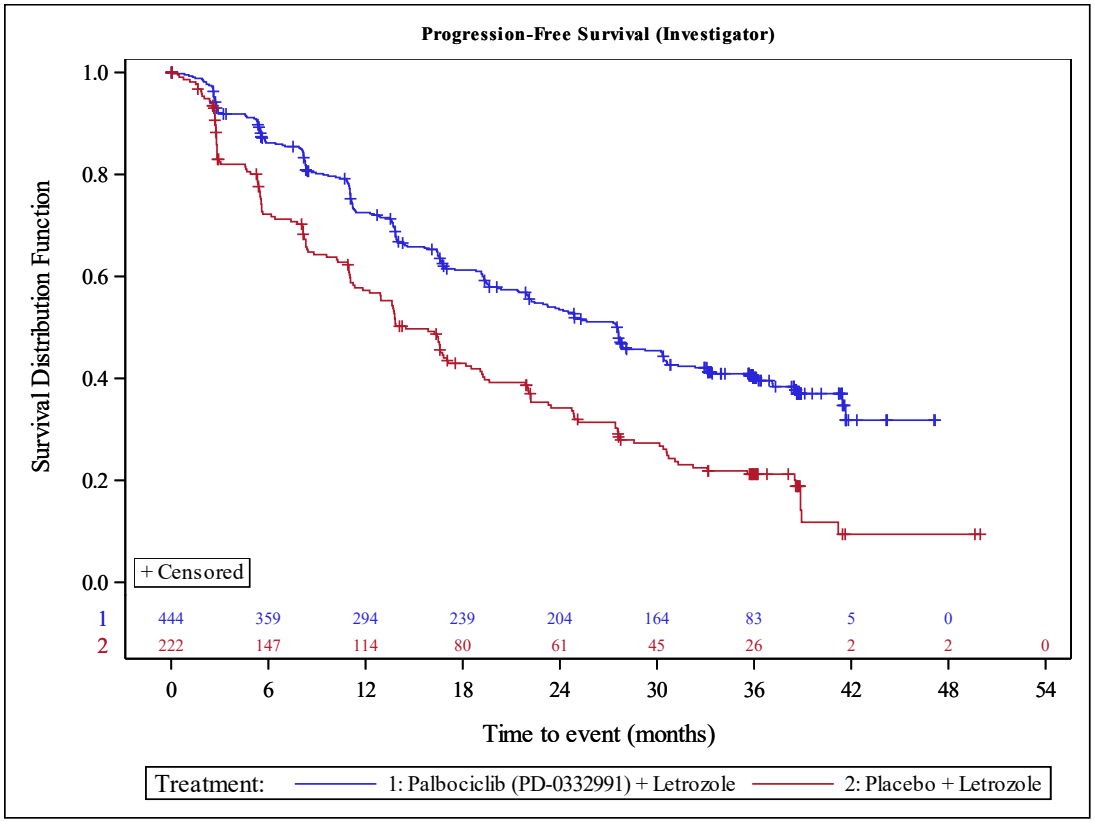
Anhang 4-G 1.7.5: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (BICR)
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

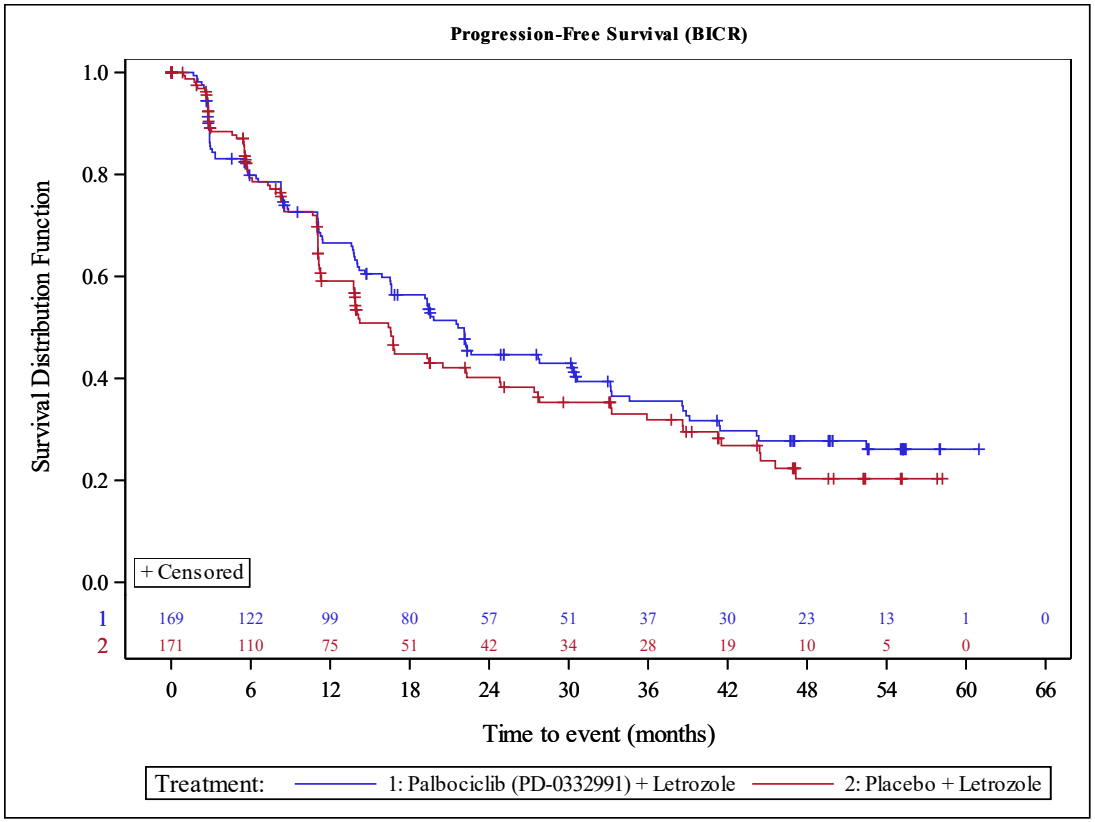
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

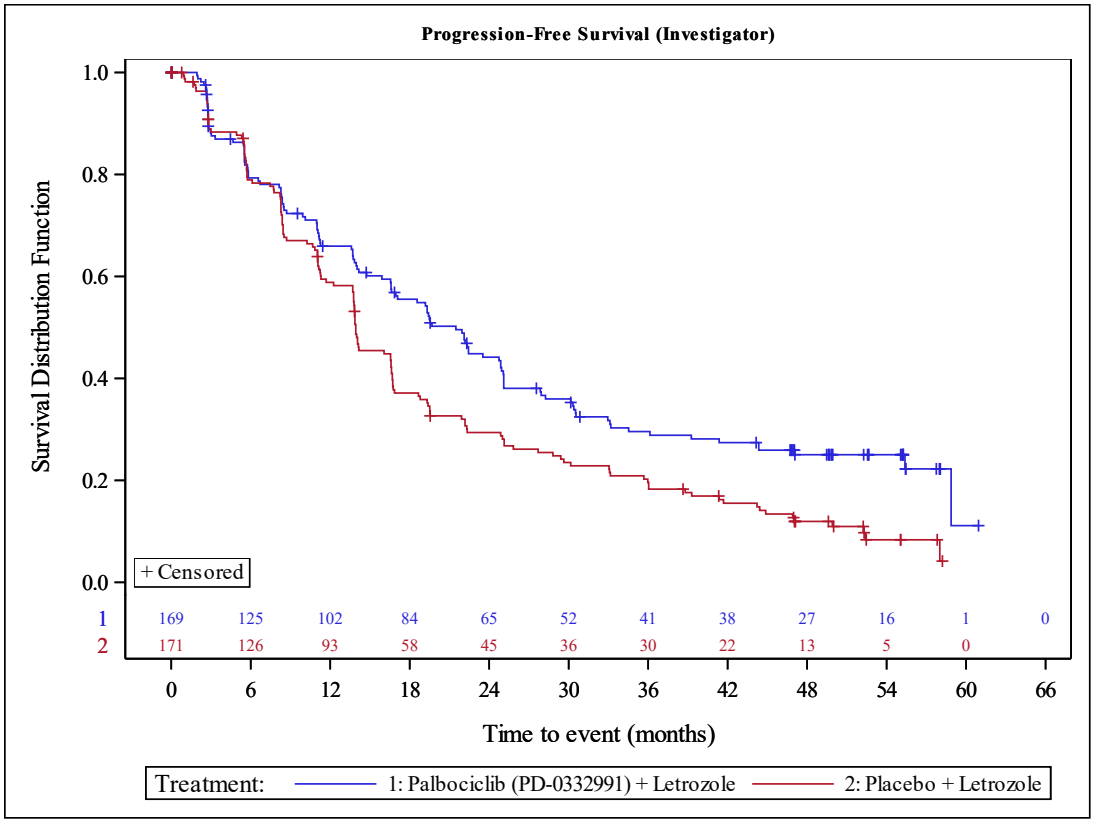
Anhang 4-G 1.7.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (BICR)
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.8: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Anhang 4-G 1.8.1: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Time to Onset of First Chemotherapy
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	315 (70.9)	176 (79.3)
First subsequent chemotherapy	221 (49.8)	134 (60.4)
Death without subsequent chemotherapy	94 (21.2)	42 (18.9)
Number of censored subjects, n (%)	129 (29.1)	46 (20.7)
Subject Remains In Follow-up	81 (18.2)	16 (7.2)
Subject No Longer Being Followed For Survival	48 (10.8)	30 (13.5)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	81.9 (77.9, 85.2)	78.4 (72.4, 83.3)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	64.9 (60.2, 69.3)	57.4 (50.4, 63.7)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	52.7 (47.8, 57.3)	41.6 (34.9, 48.2)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	41.4 (36.6, 46.1)	31.5 (25.2, 37.9)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	34.4 (29.9, 39.1)	25.4 (19.6, 31.7)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	30.3 (25.8, 34.8)	21.3 (15.8, 27.3)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	16.6 (14.0, 19.4)	14.0 (11.3, 17.0)
Median (95% CI)	38.1 (34.1, 42.2)	29.8 (24.7, 34.8)
75%-ile (95% CI)	87.8 (73.6, NE)	60.1 (48.0, 75.5)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.73 (0.61, 0.88)	
p-value [5]	0.0008	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.73 (0.61, 0.88)	
p-value [5]	0.0008	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Anhang 4-G 1.8.2: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-4

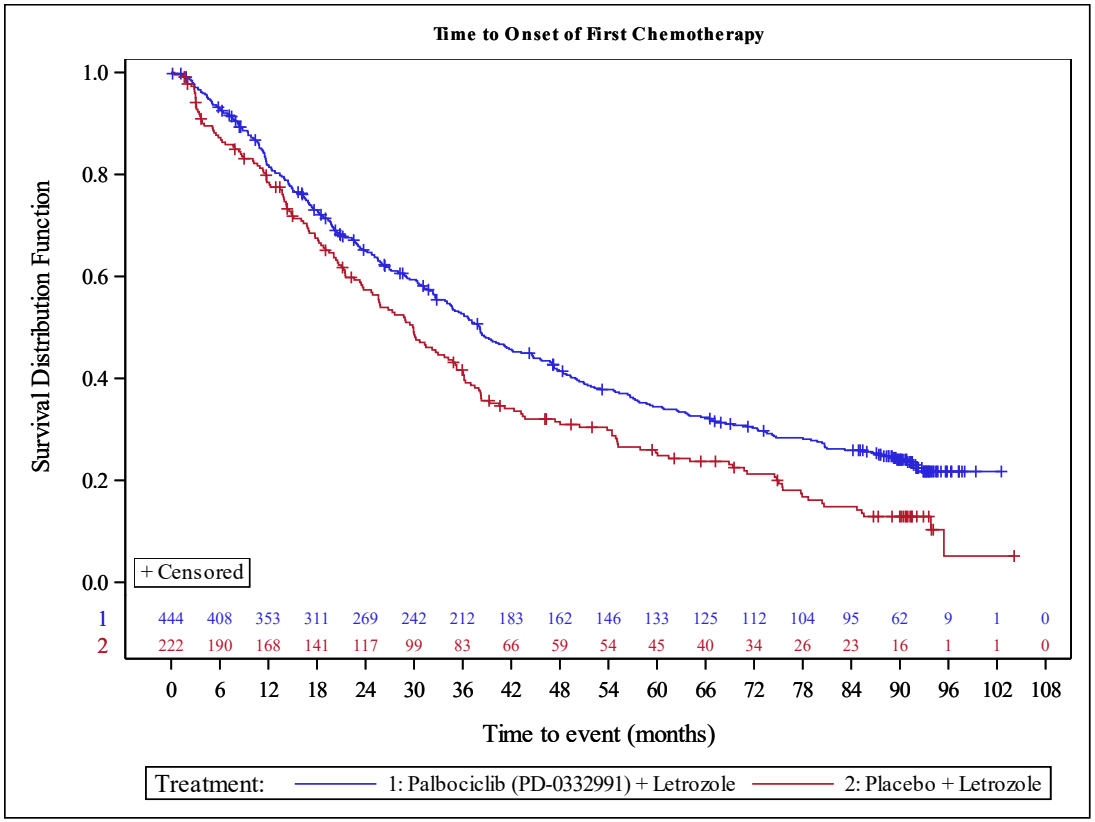
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Onset of First Chemotherapy
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=169)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	105 (62.1)	125 (73.1)
First subsequent chemotherapy	67 (39.6)	90 (52.6)
Death without subsequent chemotherapy	38 (22.5)	35 (20.5)
Number of censored subjects, n (%)	64 (37.9)	46 (26.9)
Subject Remains In Follow-up	53 (31.4)	41 (24.0)
Subject No Longer Being Followed For Survival	11 (6.5)	5 (2.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	80.7 (73.8, 85.9)	69.9 (62.4, 76.2)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	59.1 (51.2, 66.2)	46.6 (38.9, 53.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	45.5 (37.6, 53.0)	32.7 (25.7, 39.9)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	36.5 (28.9, 44.0)	25.9 (19.5, 32.7)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	24.9 (11.5, 40.8)	25.1 (18.8, 32.0)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	15.8 (11.5, 19.6)	10.5 (8.2, 14.1)
Median (95% CI)	31.0 (24.6, 39.9)	22.4 (18.0, 26.8)
75%-ile (95% CI)	59.6 (59.6, NE)	NE (36.6, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.74 (0.57, 0.96)	
p-value [5]	0.0234	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.74 (0.57, 0.95)	
p-value [5]	0.0197	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Anhang 4-G 1.8.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-2

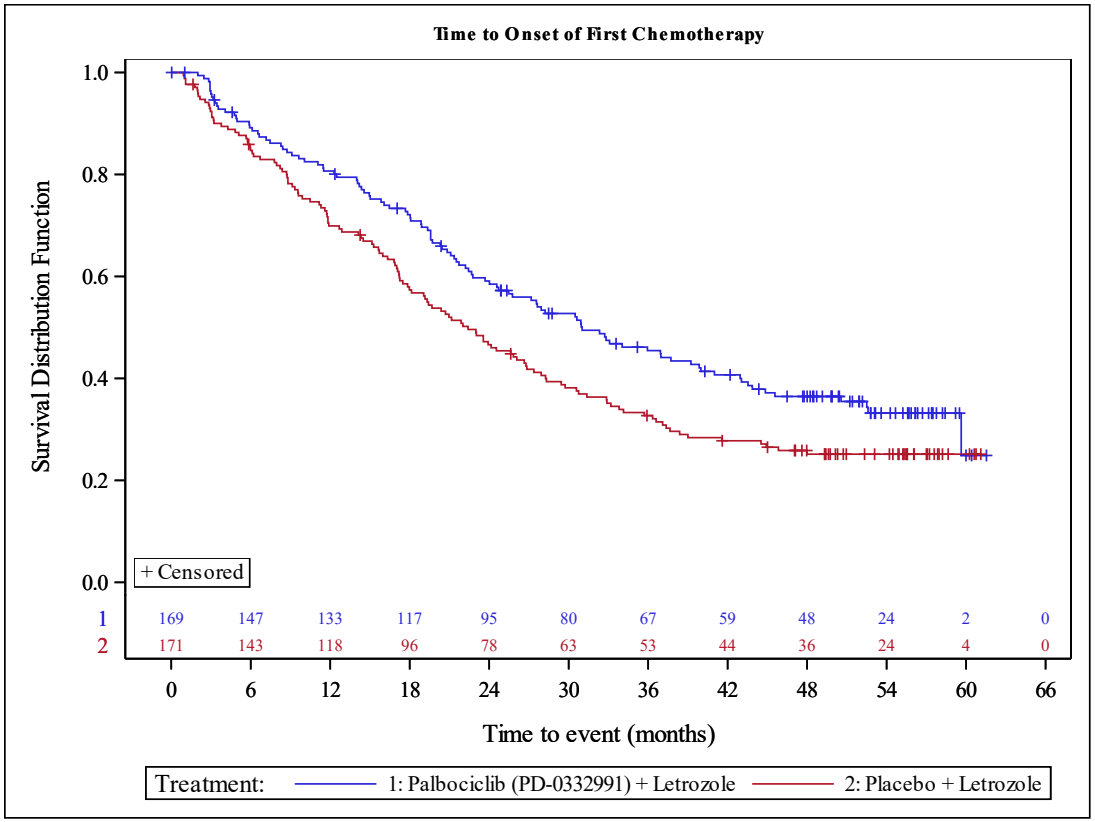
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Onset of First Chemotherapy
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.8.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Onset of First Chemotherapy
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.9: Symptomatik anhand der EQ-5D VAS

Anhang 4-G 1.9.1: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Completion Rates for EQ-5D VAS
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
EQ-5D VAS	BASELINE	444	434 (97.7)	222	219 (98.6)
	CYCLE2_DAY1	436	419 (96.1)	218	210 (96.3)
	CYCLE3_DAY1	428	418 (97.7)	207	202 (97.6)
	CYCLE5_DAY1	397	391 (98.5)	175	172 (98.3)
	CYCLE7_DAY1	367	359 (97.8)	158	152 (96.2)
	CYCLE9_DAY1	359	350 (97.5)	149	147 (98.7)
	CYCLE11_DAY1	329	324 (98.5)	136	134 (98.5)
	CYCLE13_DAY1	291	283 (97.3)	124	120 (96.8)
	CYCLE15_DAY1	282	276 (97.9)	116	113 (97.4)
	CYCLE17_DAY1	261	251 (96.2)	102	100 (98.0)
	CYCLE19_DAY1	240	235 (97.9)	91	89 (97.8)
	CYCLE21_DAY1	230	223 (97.0)	85	83 (97.6)
	CYCLE23_DAY1	215	206 (95.8)	79	77 (97.5)
	CYCLE25_DAY1	205	198 (96.6)	70	70 (100.0)
	CYCLE27_DAY1	191	185 (96.9)	65	64 (98.5)
	CYCLE29_DAY1	173	169 (97.7)	62	61 (98.4)
	CYCLE31_DAY1	166	159 (95.8)	54	53 (98.1)
	CYCLE33_DAY1	158	153 (96.8)	52	51 (98.1)
	CYCLE35_DAY1	142	140 (98.6)	44	40 (90.9)
	CYCLE37_DAY1	122	118 (96.7)	40	40 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	102	99 (97.1)	37	36 (97.3)
	CYCLE41_DAY1	67	67 (100.0)	25	23 (92.0)
	CYCLE43_DAY1	41	40 (97.6)	16	15 (93.8)
	CYCLE45_DAY1	21	20 (95.2)	8	8 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	10	10 (100.0)	5	5 (100.0)
	CYCLE49_DAY1	4	4 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	287	236 (82.2)	183	156 (85.2)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=437)				Placebo + Letrozole (N=218)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EQ-5D VAS	BASELINE	432	71.3 (21.16)	0	-	216	72.3 (19.83)	0	-
	CYCLE2_DAY1	416	72.8 (19.39)	412	1.0 (15.71)	210	73.6 (17.77)	209	1.6 (12.23)
	CYCLE3_DAY1	414	73.6 (18.91)	409	1.5 (15.80)	201	73.7 (18.53)	200	1.3 (15.57)
	CYCLE5_DAY1	387	75.2 (18.17)	382	2.9 (16.18)	171	75.3 (17.76)	169	2.0 (15.70)
	CYCLE7_DAY1	356	75.2 (18.16)	352	2.9 (18.54)	151	76.4 (17.10)	150	3.6 (16.24)
	CYCLE9_DAY1	346	76.2 (18.18)	342	3.6 (17.13)	146	77.6 (15.40)	145	3.5 (15.94)
	CYCLE11_DAY1	321	77.7 (16.46)	317	4.7 (16.46)	134	78.1 (15.85)	133	5.0 (16.72)
	CYCLE13_DAY1	280	78.2 (17.16)	276	4.2 (18.01)	119	79.0 (15.45)	118	5.2 (16.35)
	CYCLE15_DAY1	273	79.5 (15.54)	269	5.7 (16.67)	112	79.0 (16.98)	111	4.9 (16.35)
	CYCLE17_DAY1	249	78.1 (17.00)	246	4.2 (17.67)	99	80.9 (13.29)	99	6.4 (15.94)
	CYCLE19_DAY1	233	79.1 (15.05)	231	4.7 (18.01)	88	80.4 (15.28)	88	5.7 (15.97)
	CYCLE21_DAY1	221	79.9 (15.38)	219	5.1 (18.25)	82	81.5 (14.82)	82	5.4 (14.77)
	CYCLE23_DAY1	203	79.6 (15.28)	201	6.1 (17.53)	76	78.5 (16.66)	76	2.2 (16.41)
	CYCLE25_DAY1	195	78.7 (16.54)	193	5.1 (18.99)	69	78.0 (17.35)	69	2.6 (16.26)
	CYCLE27_DAY1	183	78.1 (16.51)	181	4.4 (16.69)	63	78.4 (15.95)	63	2.6 (17.90)
	CYCLE29_DAY1	167	79.6 (15.51)	165	6.3 (17.78)	60	80.3 (15.45)	60	3.7 (15.46)
	CYCLE31_DAY1	156	78.4 (16.62)	154	5.2 (18.25)	52	81.0 (13.25)	52	4.5 (15.25)
	CYCLE33_DAY1	150	78.5 (16.91)	148	5.3 (19.05)	50	79.3 (14.46)	50	3.0 (16.07)
	CYCLE35_DAY1	138	78.9 (16.40)	136	5.6 (18.16)	40	78.8 (15.37)	40	2.1 (13.94)
	CYCLE37_DAY1	116	78.8 (15.85)	114	5.0 (17.23)	40	78.7 (15.08)	40	2.6 (15.60)
	CYCLE39_DAY1	98	78.3 (15.68)	97	4.7 (19.28)	36	81.9 (13.42)	36	2.7 (12.71)
	CYCLE41_DAY1	66	78.3 (15.75)	64	5.8 (19.98)	23	81.2 (14.23)	23	0.4 (13.40)
	CYCLE43_DAY1	40	80.0 (13.36)	38	7.5 (23.17)	15	84.3 (15.57)	15	3.7 (12.53)
	CYCLE45_DAY1	20	80.6 (15.20)	18	12.7 (29.65)	8	90.0 (16.07)	8	4.8 (7.01)
	CYCLE47_DAY1	10	77.1 (12.56)	9	23.3 (39.11)	5	95.4 (5.32)	5	3.2 (4.32)
	CYCLE49_DAY1	4	74.0 (8.00)	4	40.3 (39.25)	2	92.0 (1.41)	2	4.5 (4.95)
	CYCLE51_DAY1	2	79.5 (14.85)	2	17.0 (2.83)	2	89.0 (1.41)	2	1.5 (4.95)
	CYCLE53_DAY1	2	72.5 (3.54)	2	10.0 (21.21)	2	95.0 (2.83)	2	7.5 (0.71)
	CYCLE55_DAY1	0	-	0	-	0	-	0	-
	END_OF_TREATMENT	235	70.1 (21.00)	233	-2.3 (20.07)	155	70.8 (20.71)	155	-1.0 (17.98)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=437)		Placebo + Letrozole (N=218)				
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2] p-Value
EQ-5D VAS	CYCLE2_DAY1		1.32 (0.58)		0.98 (0.82)	0.33 (-1.63, 2.30)	0.7411	
	CYCLE3_DAY1		1.36 (0.58)		1.08 (0.82)	0.28 (-1.67, 2.23)	0.7782	
	CYCLE5_DAY1		1.46 (0.57)		1.28 (0.81)	0.18 (-1.76, 2.12)	0.8562	
	CYCLE7_DAY1		1.55 (0.57)		1.47 (0.81)	0.08 (-1.87, 2.03)	0.9369	
	CYCLE9_DAY1		1.64 (0.58)		1.66 (0.82)	-0.02 (-2.00, 1.95)	0.9824	
	CYCLE11_DAY1		1.74 (0.59)		1.86 (0.84)	-0.12 (-2.13, 1.89)	0.9045	
	CYCLE13_DAY1		1.83 (0.60)		2.05 (0.87)	-0.22 (-2.29, 1.84)	0.8314	
	CYCLE15_DAY1		1.92 (0.62)		2.25 (0.90)	-0.33 (-2.46, 1.81)	0.7648	
	CYCLE17_DAY1		2.01 (0.64)		2.44 (0.93)	-0.43 (-2.64, 1.78)	0.7054	
	CYCLE19_DAY1		2.11 (0.66)		2.63 (0.97)	-0.53 (-2.83, 1.77)	0.6531	
	CYCLE21_DAY1		2.20 (0.68)		2.83 (1.02)	-0.63 (-3.03, 1.77)	0.6078	
	CYCLE23_DAY1		2.29 (0.71)		3.02 (1.06)	-0.73 (-3.24, 1.78)	0.5686	
	CYCLE25_DAY1		2.39 (0.74)		3.22 (1.12)	-0.83 (-3.45, 1.79)	0.5350	
	CYCLE27_DAY1		2.48 (0.77)		3.41 (1.17)	-0.93 (-3.68, 1.81)	0.5062	
	CYCLE29_DAY1		2.57 (0.80)		3.61 (1.23)	-1.03 (-3.91, 1.84)	0.4815	
	CYCLE31_DAY1		2.67 (0.84)		3.80 (1.29)	-1.13 (-4.14, 1.87)	0.4602	
	CYCLE33_DAY1		2.76 (0.87)		3.99 (1.35)	-1.23 (-4.38, 1.91)	0.4418	
	CYCLE35_DAY1		2.85 (0.91)		4.19 (1.41)	-1.34 (-4.62, 1.95)	0.4259	
	CYCLE37_DAY1		2.95 (0.95)		4.38 (1.47)	-1.44 (-4.87, 2.00)	0.4121	
	CYCLE39_DAY1		3.04 (0.98)		4.58 (1.54)	-1.54 (-5.12, 2.04)	0.4000	
	CYCLE41_DAY1		3.13 (1.02)		4.77 (1.60)	-1.64 (-5.37, 2.09)	0.3894	
	CYCLE43_DAY1		3.23 (1.06)		4.97 (1.67)	-1.74 (-5.62, 2.14)	0.3801	
	CYCLE45_DAY1		3.32 (1.10)		5.16 (1.74)	-1.84 (-5.88, 2.20)	0.3718	
	CYCLE47_DAY1		3.41 (1.14)		5.35 (1.81)	-1.94 (-6.14, 2.25)	0.3644	
	CYCLE49_DAY1		3.51 (1.19)		5.55 (1.88)	-2.04 (-6.40, 2.31)	0.3579	
	CYCLE51_DAY1		3.60 (1.23)		5.74 (1.95)	-2.14 (-6.66, 2.37)	0.3520	
	CYCLE53_DAY1		3.69 (1.27)		5.94 (2.02)	-2.24 (-6.92, 2.43)	0.3467	
	OVERALL	431	1.99 (0.63)	216	2.40 (0.92)	-0.40 (-2.59, 1.79)	0.7187	-0.03 (-0.19, 0.13) 0.7162

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=437)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	167 (38.2)	76 (34.9)
Number of censored subjects, n (%)	270 (61.8)	142 (65.1)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	66.8 (61.9, 71.2)	64.9 (57.4, 71.3)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	58.7 (53.4, 63.6)	61.8 (53.8, 68.8)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	55.1 (49.4, 60.4)	54.6 (44.7, 63.5)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	46.2 (32.6, 58.8)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	5.9 (3.9, 8.8)	5.5 (3.7, 8.3)
Median (95% CI)	NE (35.2, NE)	38.6 (24.4, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.97 (0.74, 1.27)	
p-value [5]	0.8220	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.97 (0.74, 1.27)	
p-value [5]	0.8177	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=437)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	227 (51.9)	109 (50.0)
Number of censored subjects, n (%)	210 (48.1)	109 (50.0)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	51.7 (46.7, 56.4)	49.9 (42.5, 56.8)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	45.3 (40.1, 50.3)	46.3 (38.7, 53.6)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	41.1 (35.7, 46.5)	41.5 (32.9, 49.8)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	30.4 (18.7, 43.0)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.8, 2.1)	1.9 (1.8, 3.6)
Median (95% CI)	13.2 (9.9, 24.2)	11.7 (7.4, 27.5)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (37.2, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.76, 1.20)	
p-value [5]	0.6789	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.96 (0.76, 1.20)	
p-value [5]	0.7083	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Anhang 4-G 1.9.2: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Completion Rates for EQ-5D VAS
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=169)		Placebo + Letrozole (N=171)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
EQ-5D VAS	BASELINE	169	168 (99.4)	171	171 (100.0)
	CYCLE2_DAY1	166	165 (99.4)	169	169 (100.0)
	CYCLE3_DAY1	164	163 (99.4)	160	160 (100.0)
	CYCLE5_DAY1	143	143 (100.0)	144	144 (100.0)
	CYCLE7_DAY1	133	132 (99.2)	135	135 (100.0)
	CYCLE9_DAY1	129	128 (99.2)	127	127 (100.0)
	CYCLE11_DAY1	118	118 (100.0)	112	112 (100.0)
	CYCLE13_DAY1	109	109 (100.0)	103	103 (100.0)
	CYCLE15_DAY1	105	105 (100.0)	94	94 (100.0)
	CYCLE17_DAY1	99	98 (99.0)	75	74 (98.7)
	CYCLE19_DAY1	91	90 (98.9)	67	66 (98.5)
	CYCLE21_DAY1	88	86 (97.7)	60	59 (98.3)
	CYCLE23_DAY1	77	77 (100.0)	55	55 (100.0)
	CYCLE25_DAY1	73	73 (100.0)	52	51 (98.1)
	CYCLE27_DAY1	66	65 (98.5)	47	47 (100.0)
	CYCLE29_DAY1	61	60 (98.4)	43	43 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	56	54 (96.4)	42	41 (97.6)
	CYCLE33_DAY1	53	53 (100.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE35_DAY1	48	47 (97.9)	37	37 (100.0)
	CYCLE37_DAY1	43	41 (95.3)	35	35 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	43	43 (100.0)	33	33 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	43	42 (97.7)	31	31 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	41	41 (100.0)	29	29 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	39	38 (97.4)	27	27 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	37	37 (100.0)	25	22 (88.0)
	CYCLE49_DAY1	36	36 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	30	29 (96.7)	18	18 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	25	24 (96.0)	14	14 (100.0)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	126	112 (88.9)	142	124 (87.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EQ-5D VAS	BASELINE	166	80.2 (15.26)	0	-	171	79.7 (16.98)	0	-
	CYCLE2_DAY1	165	82.6 (14.24)	165	2.2 (12.64)	169	81.9 (14.97)	169	2.1 (13.90)
	CYCLE3_DAY1	163	83.2 (13.02)	163	2.9 (11.37)	160	81.9 (15.24)	160	1.8 (13.96)
	CYCLE5_DAY1	143	85.6 (11.70)	143	4.8 (14.17)	144	84.7 (12.77)	144	4.0 (14.24)
	CYCLE7_DAY1	132	86.7 (10.95)	132	5.7 (12.96)	135	85.4 (12.97)	135	4.5 (14.24)
	CYCLE9_DAY1	128	87.5 (9.86)	128	6.5 (13.13)	127	85.1 (13.17)	127	4.3 (14.71)
	CYCLE11_DAY1	118	88.4 (9.65)	118	7.8 (14.31)	112	85.7 (13.00)	112	4.5 (14.76)
	CYCLE13_DAY1	109	87.5 (10.03)	109	6.5 (13.19)	103	86.0 (13.25)	103	4.0 (13.75)
	CYCLE15_DAY1	105	88.0 (10.44)	105	7.1 (14.06)	94	85.4 (13.98)	94	2.7 (13.64)
	CYCLE17_DAY1	98	87.9 (10.70)	98	7.3 (14.04)	74	86.2 (13.48)	74	3.0 (14.74)
	CYCLE19_DAY1	90	88.1 (9.64)	90	7.4 (14.01)	66	84.9 (15.61)	66	2.4 (15.61)
	CYCLE21_DAY1	86	87.9 (10.75)	86	7.3 (14.44)	59	86.9 (14.85)	59	2.9 (13.66)
	CYCLE23_DAY1	77	87.8 (9.93)	77	7.0 (14.22)	55	85.8 (15.61)	55	2.9 (14.19)
	CYCLE25_DAY1	73	87.8 (9.80)	73	7.4 (14.47)	51	86.3 (14.95)	51	3.1 (13.95)
	CYCLE27_DAY1	65	88.4 (10.36)	65	8.5 (15.22)	47	85.4 (14.33)	47	2.5 (14.91)
	CYCLE29_DAY1	60	88.9 (9.96)	60	8.4 (15.45)	43	85.7 (14.91)	43	3.6 (14.25)
	CYCLE31_DAY1	54	89.7 (9.69)	54	8.7 (14.71)	41	86.4 (14.88)	41	5.0 (14.95)
	CYCLE33_DAY1	53	88.4 (10.46)	53	7.1 (14.95)	37	87.4 (14.91)	37	5.1 (15.38)
	CYCLE35_DAY1	47	88.8 (10.14)	47	7.1 (14.98)	37	85.7 (15.13)	37	3.4 (15.47)
	CYCLE37_DAY1	41	87.5 (10.35)	41	6.3 (16.53)	35	85.7 (17.41)	35	2.9 (17.88)
	CYCLE39_DAY1	43	89.1 (10.08)	43	7.5 (15.99)	33	83.6 (17.31)	33	0.9 (17.11)
	CYCLE41_DAY1	42	88.0 (11.05)	42	6.5 (15.87)	31	84.4 (16.54)	31	1.5 (15.49)
	CYCLE43_DAY1	41	87.8 (11.69)	41	6.9 (16.18)	29	85.2 (16.80)	29	1.8 (15.64)
	CYCLE45_DAY1	38	88.0 (10.95)	38	6.7 (16.95)	27	86.6 (16.30)	27	1.6 (17.10)
	CYCLE47_DAY1	37	87.5 (11.90)	37	5.9 (16.70)	22	83.9 (18.38)	22	-1.7 (17.89)
	CYCLE49_DAY1	36	88.7 (10.94)	36	6.1 (15.69)	22	85.5 (17.99)	22	1.2 (17.10)
	CYCLE51_DAY1	32	88.8 (11.29)	32	6.0 (15.93)	20	84.1 (17.95)	20	1.3 (18.42)
	CYCLE53_DAY1	29	89.7 (11.98)	29	5.7 (13.02)	18	84.6 (19.35)	18	1.8 (19.59)
	CYCLE55_DAY1	24	87.7 (10.44)	24	7.8 (15.42)	14	80.6 (19.56)	14	-2.9 (20.18)
	CYCLE57_DAY1	18	87.9 (11.81)	18	7.7 (11.76)	11	76.3 (24.46)	11	-8.1 (23.54)
	CYCLE59_DAY1	14	90.8 (8.31)	14	6.8 (12.55)	9	76.1 (25.08)	9	-9.2 (23.39)
	CYCLE61_DAY1	9	92.4 (4.50)	9	7.4 (15.09)	4	94.3 (1.89)	4	9.8 (13.38)
	CYCLE63_DAY1	6	92.0 (9.03)	6	7.8 (13.99)	2	87.0 (14.14)	2	13.5 (4.95)
	CYCLE65_DAY1	1	75.0 (-)	1	5.0 (-)	1	93.0 (-)	1	13.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	112	80.3 (17.34)	112	1.2 (19.91)	124	77.9 (15.97)	124	-2.0 (14.86)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)		Placebo + Letrozole (N=171)		Difference of			
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
EQ-5D VAS	CYCLE2_DAY1		3.05 (0.78)		1.86 (0.77)	1.19 (-0.95, 3.33)	0.2772		
	CYCLE3_DAY1		3.12 (0.77)		1.82 (0.76)	1.31 (-0.81, 3.43)	0.2266		
	CYCLE5_DAY1		3.28 (0.76)		1.72 (0.76)	1.55 (-0.55, 3.66)	0.1468		
	CYCLE7_DAY1		3.43 (0.76)		1.63 (0.75)	1.80 (-0.30, 3.90)	0.0923		
	CYCLE9_DAY1		3.59 (0.76)		1.54 (0.76)	2.05 (-0.07, 4.16)	0.0575		
	CYCLE11_DAY1		3.74 (0.78)		1.45 (0.77)	2.29 (0.15, 4.44)	0.0363		
	CYCLE13_DAY1		3.90 (0.79)		1.36 (0.79)	2.54 (0.34, 4.73)	0.0235		
	CYCLE15_DAY1		4.05 (0.81)		1.27 (0.82)	2.78 (0.52, 5.04)	0.0159		
	CYCLE17_DAY1		4.21 (0.84)		1.18 (0.85)	3.03 (0.68, 5.37)	0.0114		
	CYCLE19_DAY1		4.36 (0.87)		1.09 (0.89)	3.27 (0.83, 5.71)	0.0085		
	CYCLE21_DAY1		4.52 (0.91)		1.00 (0.93)	3.52 (0.97, 6.06)	0.0068		
	CYCLE23_DAY1		4.67 (0.94)		0.91 (0.98)	3.76 (1.10, 6.43)	0.0056		
	CYCLE25_DAY1		4.83 (0.99)		0.82 (1.03)	4.01 (1.22, 6.80)	0.0049		
	CYCLE27_DAY1		4.98 (1.03)		0.73 (1.08)	4.25 (1.33, 7.18)	0.0044		
	CYCLE29_DAY1		5.13 (1.08)		0.64 (1.13)	4.50 (1.43, 7.57)	0.0040		
	CYCLE31_DAY1		5.29 (1.13)		0.54 (1.19)	4.74 (1.53, 7.96)	0.0038		
	CYCLE33_DAY1		5.44 (1.18)		0.45 (1.25)	4.99 (1.62, 8.36)	0.0037		
	CYCLE35_DAY1		5.60 (1.23)		0.36 (1.31)	5.24 (1.71, 8.76)	0.0036		
	CYCLE37_DAY1		5.75 (1.29)		0.27 (1.37)	5.48 (1.80, 9.17)	0.0036		
	CYCLE39_DAY1		5.91 (1.34)		0.18 (1.43)	5.73 (1.88, 9.58)	0.0036		
	CYCLE41_DAY1		6.06 (1.40)		0.09 (1.50)	5.97 (1.95, 9.99)	0.0036		
	CYCLE43_DAY1		6.22 (1.46)		0.00 (1.56)	6.22 (2.03, 10.41)	0.0036		
	CYCLE45_DAY1		6.37 (1.52)		-0.09 (1.63)	6.46 (2.10, 10.82)	0.0037		
	CYCLE47_DAY1		6.53 (1.57)		-0.18 (1.70)	6.71 (2.17, 11.24)	0.0038		
	CYCLE49_DAY1		6.68 (1.63)		-0.27 (1.76)	6.95 (2.24, 11.67)	0.0038		
	CYCLE51_DAY1		6.84 (1.70)		-0.36 (1.83)	7.20 (2.31, 12.09)	0.0039		
	CYCLE53_DAY1		6.99 (1.76)		-0.45 (1.90)	7.44 (2.37, 12.52)	0.0040		
	CYCLE55_DAY1		7.14 (1.82)		-0.54 (1.97)	7.69 (2.44, 12.94)	0.0041		
	CYCLE57_DAY1		7.30 (1.88)		-0.64 (2.04)	7.93 (2.50, 13.37)	0.0042		
	CYCLE59_DAY1		7.45 (1.94)		-0.73 (2.11)	8.18 (2.56, 13.80)	0.0043		
	CYCLE61_DAY1		7.61 (2.01)		-0.82 (2.18)	8.43 (2.62, 14.23)	0.0044		
	CYCLE63_DAY1		7.76 (2.07)		-0.91 (2.25)	8.67 (2.68, 14.66)	0.0046		
	CYCLE65_DAY1		7.92 (2.13)		-1.00 (2.32)	8.92 (2.74, 15.09)	0.0047		
	OVERALL	166	4.42 (0.88)	171	1.06 (0.90)	3.36 (0.88, 5.83)	0.0078	0.29 (0.07, 0.50)	0.0084

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	41 (24.7)	53 (31.0)
Number of censored subjects, n (%)	125 (75.3)	118 (69.0)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	77.3 (69.7, 83.2)	73.8 (65.9, 80.1)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	72.7 (64.5, 79.3)	60.6 (50.6, 69.2)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	71.2 (62.5, 78.2)	56.3 (45.3, 65.9)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	71.2 (62.5, 78.2)	56.3 (45.3, 65.9)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	71.2 (62.5, 78.2)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	15.3 (6.8, NE)	10.3 (5.6, 16.6)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (35.3, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.71 (0.47, 1.07)	
p-value [5]	0.1000	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.71 (0.47, 1.06)	
p-value [5]	0.0961	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

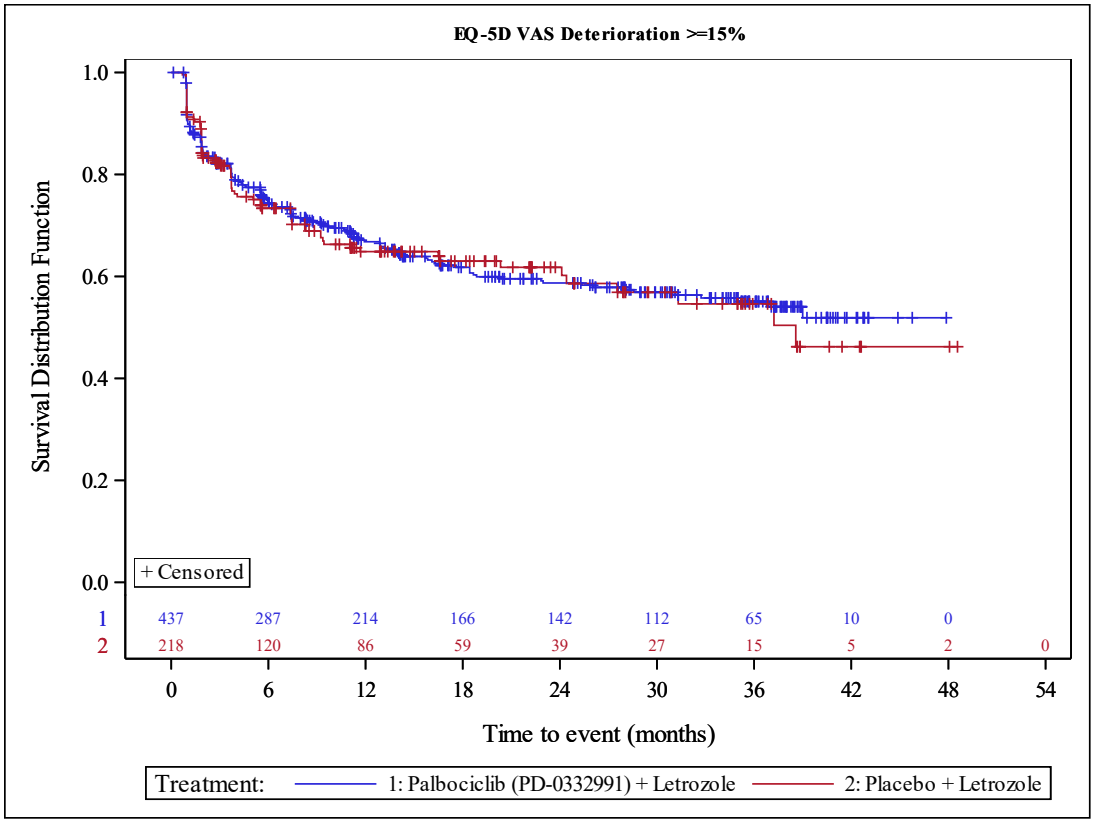
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	82 (49.4)	78 (45.6)
Number of censored subjects, n (%)	84 (50.6)	93 (54.4)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	57.0 (48.8, 64.4)	56.5 (48.3, 63.9)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	49.0 (40.4, 57.0)	48.0 (38.5, 56.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	42.1 (32.9, 51.0)	43.5 (33.0, 53.4)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	42.1 (32.9, 51.0)	43.5 (33.0, 53.4)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	2.8 (1.9, 4.0)	1.9 (1.0, 3.7)
Median (95% CI)	22.7 (9.9, NE)	20.5 (9.5, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.69, 1.29)	
p-value [5]	0.7627	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.69, 1.29)	
p-value [5]	0.7670	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

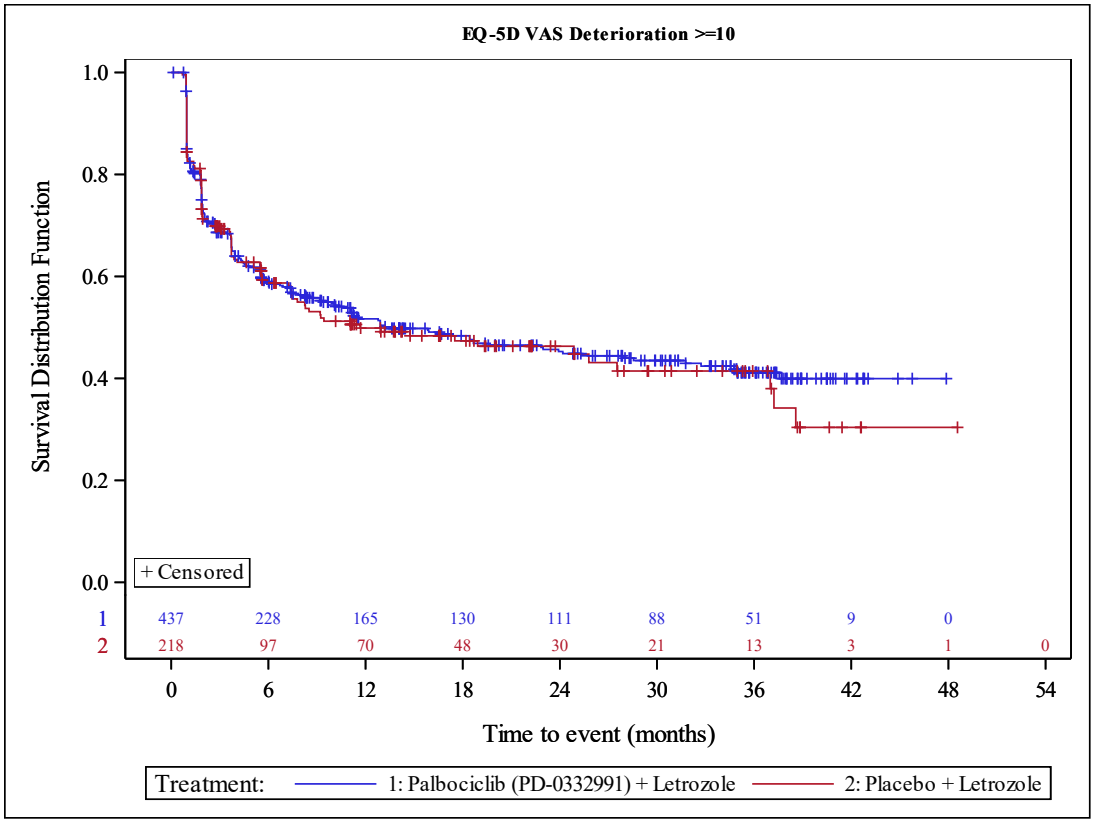
Anhang 4-G 1.9.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

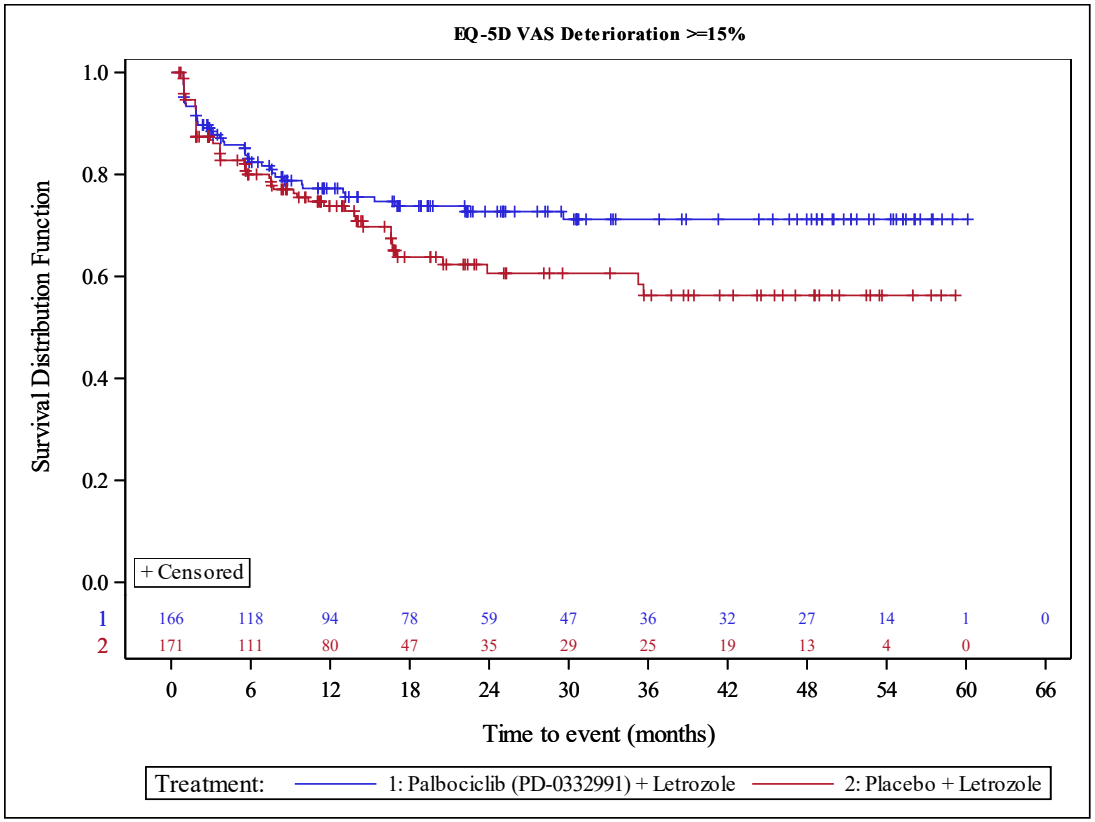
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

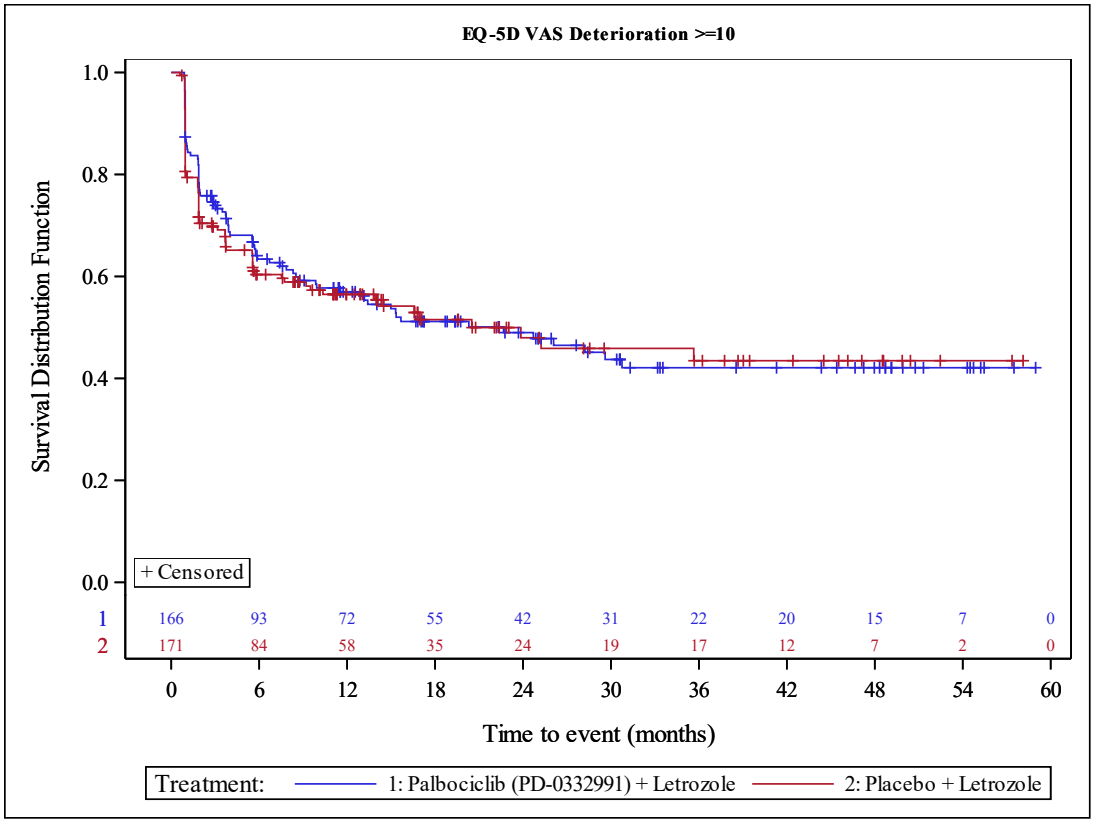
Anhang 4-G 1.9.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

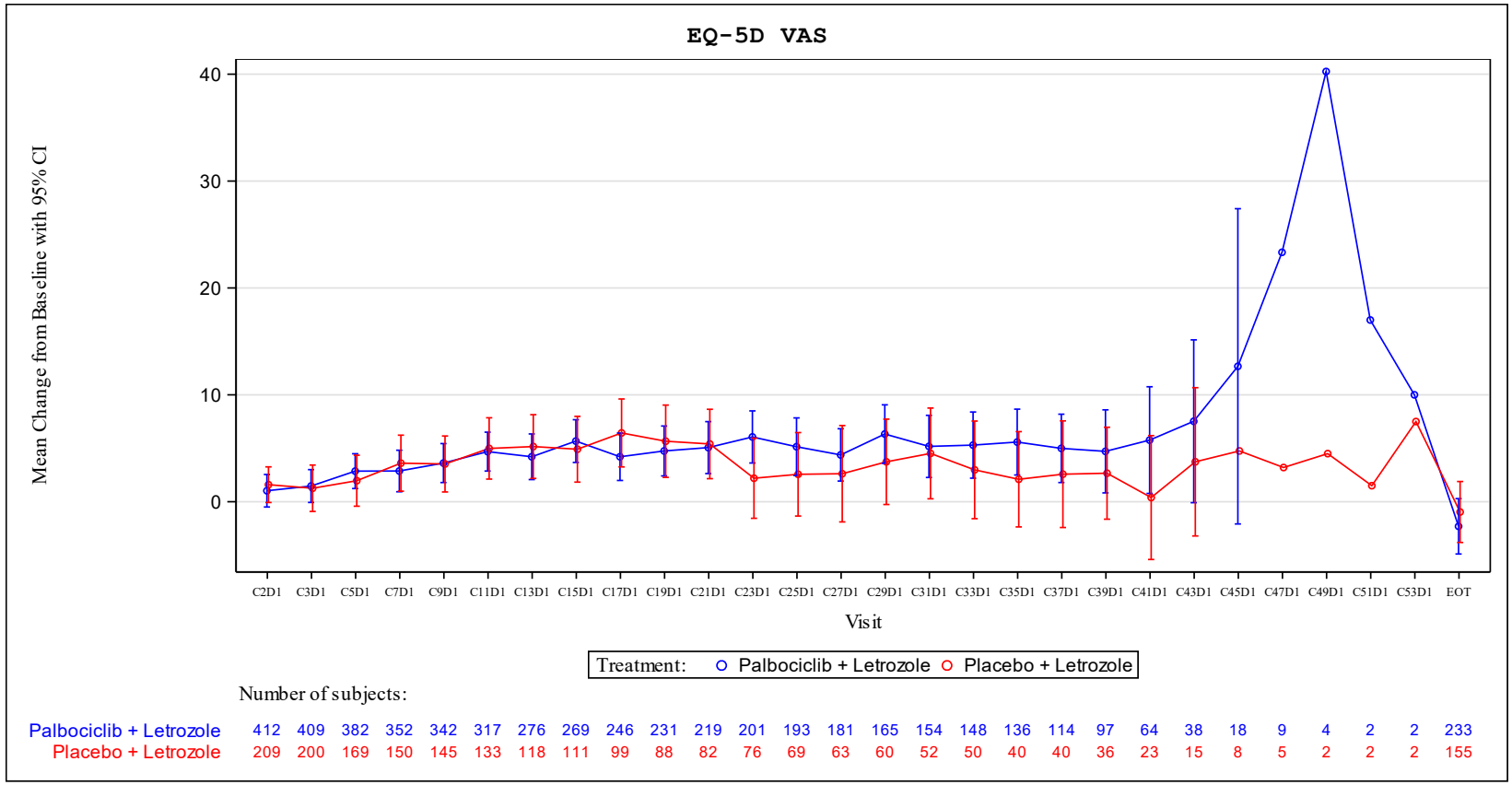
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.9.5: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-2

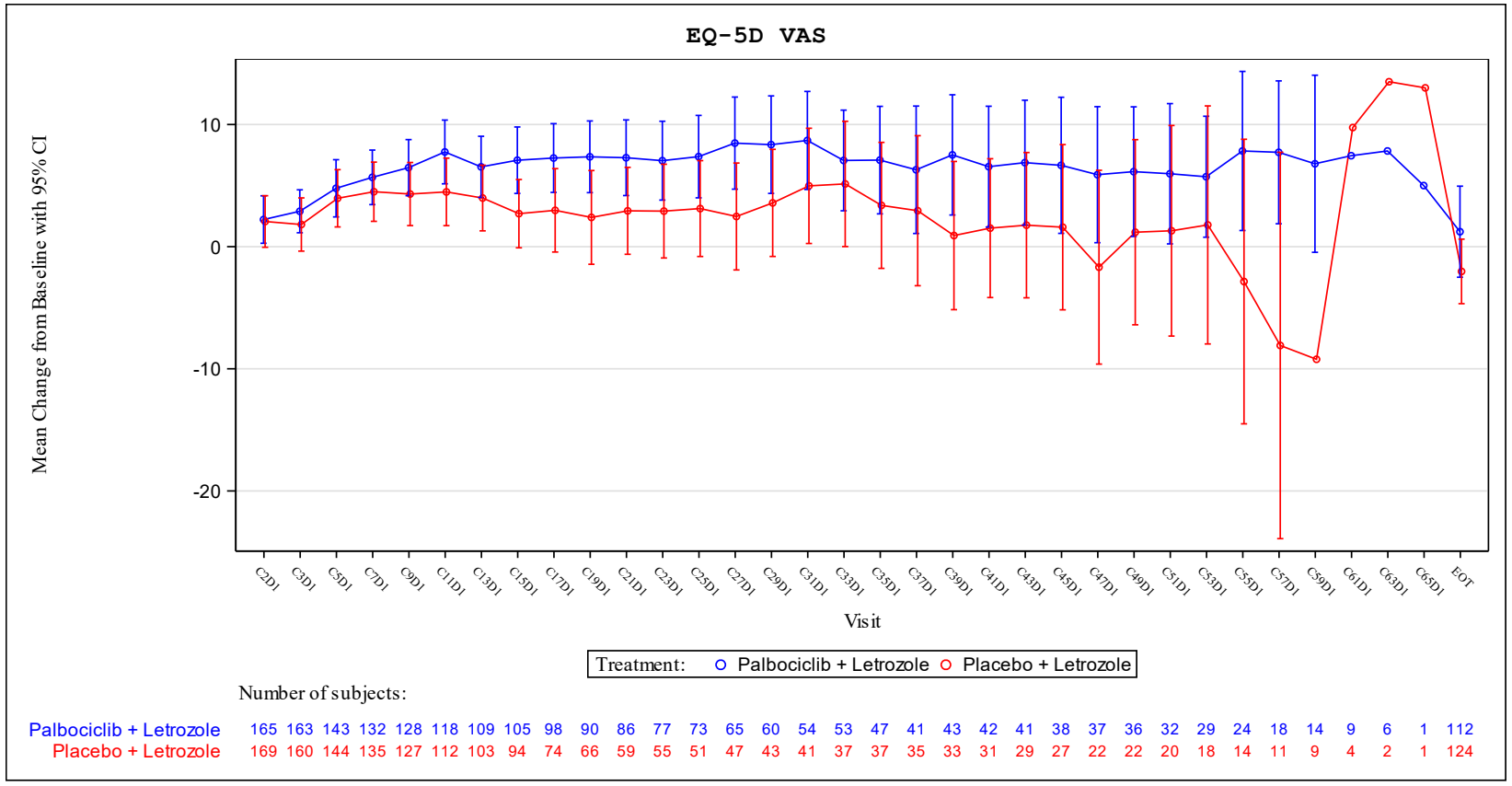
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set



95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Anhang 4-G 1.9.6: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set



95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Anhang 4-G 1.10: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

Anhang 4-G 1.10.1: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Completion Rates for FACT-B Total Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
FACT-B Total Score	BASELINE	444	433 (97.5)	222	218 (98.2)
	CYCLE2_DAY1	436	418 (95.9)	218	209 (95.9)
	CYCLE3_DAY1	428	410 (95.8)	207	200 (96.6)
	CYCLE5_DAY1	397	388 (97.7)	175	168 (96.0)
	CYCLE7_DAY1	367	360 (98.1)	158	150 (94.9)
	CYCLE9_DAY1	359	348 (96.9)	149	143 (96.0)
	CYCLE11_DAY1	329	318 (96.7)	136	130 (95.6)
	CYCLE13_DAY1	291	280 (96.2)	124	118 (95.2)
	CYCLE15_DAY1	282	275 (97.5)	116	110 (94.8)
	CYCLE17_DAY1	261	252 (96.6)	102	97 (95.1)
	CYCLE19_DAY1	240	232 (96.7)	91	87 (95.6)
	CYCLE21_DAY1	230	222 (96.5)	85	81 (95.3)
	CYCLE23_DAY1	215	204 (94.9)	79	75 (94.9)
	CYCLE25_DAY1	205	197 (96.1)	70	68 (97.1)
	CYCLE27_DAY1	191	187 (97.9)	65	62 (95.4)
	CYCLE29_DAY1	173	167 (96.5)	62	58 (93.5)
	CYCLE31_DAY1	166	160 (96.4)	54	53 (98.1)
	CYCLE33_DAY1	158	153 (96.8)	52	48 (92.3)
	CYCLE35_DAY1	142	140 (98.6)	44	41 (93.2)
	CYCLE37_DAY1	123	119 (96.7)	40	40 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	102	98 (96.1)	37	36 (97.3)
	CYCLE41_DAY1	67	67 (100.0)	25	25 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	41	40 (97.6)	16	16 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	21	19 (90.5)	8	8 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	10	9 (90.0)	5	5 (100.0)
	CYCLE49_DAY1	4	4 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	287	238 (82.9)	183	158 (86.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for FACT-B Total Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FACT-B Total Score	BASELINE	431	101.5 (19.12)	0	-	215	103.2 (18.66)	0	-
	CYCLE2_DAY1	415	103.0 (19.64)	412	1.5 (12.43)	208	104.0 (18.95)	206	0.9 (12.50)
	CYCLE3_DAY1	407	103.4 (20.42)	402	1.6 (13.92)	199	104.4 (20.28)	197	0.9 (12.77)
	CYCLE5_DAY1	385	103.7 (20.65)	379	1.6 (14.55)	167	107.1 (19.04)	166	3.3 (13.21)
	CYCLE7_DAY1	358	104.7 (20.27)	352	2.1 (15.65)	149	105.7 (19.96)	148	2.1 (13.28)
	CYCLE9_DAY1	345	104.0 (20.27)	339	1.5 (14.80)	142	106.9 (19.32)	140	2.3 (14.91)
	CYCLE11_DAY1	316	105.3 (20.47)	311	1.9 (15.82)	129	106.9 (20.38)	127	2.8 (15.29)
	CYCLE13_DAY1	277	104.9 (21.68)	273	1.5 (16.76)	117	107.8 (20.18)	115	2.8 (15.71)
	CYCLE15_DAY1	273	105.4 (21.08)	269	1.5 (15.79)	109	107.6 (20.27)	108	2.9 (16.42)
	CYCLE17_DAY1	249	104.5 (21.67)	243	0.3 (16.00)	96	109.1 (18.99)	95	3.4 (14.99)
	CYCLE19_DAY1	229	105.0 (22.02)	224	0.6 (16.33)	87	108.7 (19.75)	86	2.9 (15.21)
	CYCLE21_DAY1	219	106.1 (21.70)	215	1.2 (16.53)	80	109.8 (19.94)	79	2.6 (13.56)
	CYCLE23_DAY1	201	105.8 (21.35)	197	1.7 (15.64)	74	106.9 (21.85)	74	-0.2 (14.90)
	CYCLE25_DAY1	194	105.3 (21.19)	191	0.9 (16.02)	67	107.8 (21.97)	66	1.0 (14.60)
	CYCLE27_DAY1	185	104.1 (21.84)	181	-0.4 (15.58)	61	106.3 (23.02)	60	-0.3 (15.83)
	CYCLE29_DAY1	164	104.1 (22.28)	160	-0.2 (16.95)	57	108.4 (21.68)	56	0.6 (15.71)
	CYCLE31_DAY1	157	103.6 (23.03)	155	-0.3 (17.51)	53	106.4 (21.34)	52	-0.9 (13.90)
	CYCLE33_DAY1	151	103.6 (22.67)	149	-0.5 (17.00)	48	106.8 (22.03)	48	-1.7 (14.72)
	CYCLE35_DAY1	138	104.6 (21.12)	137	-0.1 (17.33)	41	106.1 (22.21)	41	-1.1 (15.55)
	CYCLE37_DAY1	117	104.8 (21.00)	116	0.2 (18.31)	40	104.4 (22.96)	39	-3.9 (15.67)
	CYCLE39_DAY1	96	104.6 (20.17)	95	-0.5 (17.94)	36	108.6 (21.47)	35	-2.1 (15.47)
	CYCLE41_DAY1	65	103.2 (20.92)	63	-1.4 (19.23)	25	108.0 (20.65)	25	-4.1 (16.88)
	CYCLE43_DAY1	40	104.4 (20.26)	39	-0.2 (23.09)	16	113.7 (16.67)	16	-3.2 (16.68)
	CYCLE45_DAY1	19	113.0 (21.79)	19	1.1 (27.20)	8	122.2 (15.39)	8	5.6 (9.81)
	CYCLE47_DAY1	9	108.0 (21.65)	9	-2.9 (34.78)	5	126.4 (8.88)	5	4.6 (10.24)
	CYCLE49_DAY1	4	102.6 (24.33)	3	0.2 (61.40)	2	133.5 (9.19)	2	12.5 (17.68)
	CYCLE51_DAY1	2	85.1 (24.16)	2	-39.0 (39.80)	2	131.4 (6.25)	2	10.4 (14.73)
	CYCLE53_DAY1	2	87.5 (17.68)	2	-36.6 (33.32)	2	130.5 (6.36)	2	9.5 (14.85)
	CYCLE55_DAY1	0	-	0	-	0	-	0	-
	END_OF_TREATMENT	238	97.0 (23.34)	234	-4.9 (17.50)	157	99.3 (22.66)	157	-2.9 (17.15)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-B Total Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)		Placebo + Letrozole (N=218)				
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2] p-Value
FACT-B Total Score	CYCLE2_DAY1		1.21 (0.56)		1.17 (0.79)	0.03 (-1.87, 1.94)	0.9740	
	CYCLE3_DAY1		1.06 (0.56)		1.08 (0.80)	-0.01 (-1.93, 1.90)	0.9896	
	CYCLE5_DAY1		0.78 (0.58)		0.88 (0.82)	-0.10 (-2.06, 1.85)	0.9188	
	CYCLE7_DAY1		0.50 (0.59)		0.69 (0.84)	-0.19 (-2.20, 1.82)	0.8528	
	CYCLE9_DAY1		0.22 (0.61)		0.50 (0.87)	-0.28 (-2.37, 1.81)	0.7930	
	CYCLE11_DAY1		-0.06 (0.64)		0.31 (0.91)	-0.37 (-2.55, 1.81)	0.7403	
	CYCLE13_DAY1		-0.35 (0.66)		0.11 (0.96)	-0.46 (-2.74, 1.82)	0.6945	
	CYCLE15_DAY1		-0.63 (0.70)		-0.08 (1.01)	-0.55 (-2.94, 1.85)	0.6553	
	CYCLE17_DAY1		-0.91 (0.73)		-0.27 (1.06)	-0.63 (-3.16, 1.89)	0.6218	
	CYCLE19_DAY1		-1.19 (0.76)		-0.47 (1.12)	-0.72 (-3.38, 1.93)	0.5935	
	CYCLE21_DAY1		-1.47 (0.80)		-0.66 (1.18)	-0.81 (-3.61, 1.99)	0.5694	
	CYCLE23_DAY1		-1.75 (0.84)		-0.85 (1.25)	-0.90 (-3.85, 2.05)	0.5489	
	CYCLE25_DAY1		-2.04 (0.88)		-1.05 (1.32)	-0.99 (-4.09, 2.11)	0.5315	
	CYCLE27_DAY1		-2.32 (0.92)		-1.24 (1.39)	-1.08 (-4.34, 2.18)	0.5165	
	CYCLE29_DAY1		-2.60 (0.97)		-1.43 (1.46)	-1.17 (-4.59, 2.26)	0.5037	
	CYCLE31_DAY1		-2.88 (1.01)		-1.63 (1.53)	-1.26 (-4.85, 2.33)	0.4926	
	CYCLE33_DAY1		-3.16 (1.06)		-1.82 (1.60)	-1.35 (-5.10, 2.41)	0.4829	
	CYCLE35_DAY1		-3.45 (1.10)		-2.01 (1.68)	-1.43 (-5.37, 2.50)	0.4744	
	CYCLE37_DAY1		-3.73 (1.15)		-2.21 (1.75)	-1.52 (-5.63, 2.58)	0.4670	
	CYCLE39_DAY1		-4.01 (1.19)		-2.40 (1.83)	-1.61 (-5.89, 2.67)	0.4605	
	CYCLE41_DAY1		-4.29 (1.24)		-2.59 (1.91)	-1.70 (-6.16, 2.76)	0.4547	
	CYCLE43_DAY1		-4.57 (1.29)		-2.78 (1.99)	-1.79 (-6.43, 2.85)	0.4495	
	CYCLE45_DAY1		-4.86 (1.34)		-2.98 (2.07)	-1.88 (-6.70, 2.94)	0.4449	
	CYCLE47_DAY1		-5.14 (1.39)		-3.17 (2.14)	-1.97 (-6.97, 3.04)	0.4408	
	CYCLE49_DAY1		-5.42 (1.43)		-3.36 (2.22)	-2.06 (-7.24, 3.13)	0.4371	
	CYCLE51_DAY1		-5.70 (1.48)		-3.56 (2.30)	-2.15 (-7.52, 3.23)	0.4337	
	CYCLE53_DAY1		-5.98 (1.53)		-3.75 (2.39)	-2.23 (-7.79, 3.32)	0.4306	
	OVERALL	431	-0.85 (0.72)	215	-0.23 (1.05)	-0.61 (-3.11, 1.88)	0.6288	-0.04 (-0.20, 0.12) 0.6263

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=7
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	273 (62.2)	121 (55.5)
Number of censored subjects, n (%)	166 (37.8)	97 (44.5)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	43.1 (38.2, 48.0)	43.9 (36.6, 50.9)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	33.9 (28.9, 38.9)	38.5 (31.0, 46.0)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	27.9 (22.9, 33.2)	33.0 (24.3, 41.8)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.2, 1.9)	1.8 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	7.6 (5.6, 11.0)	9.2 (5.6, 12.9)
75%-ile (95% CI)	NE (27.2, NE)	NE (35.3, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.06 (0.85, 1.31)	
p-value [5]	0.5736	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.05 (0.85, 1.30)	
p-value [5]	0.6223	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	102 (23.2)	48 (22.0)
Number of censored subjects, n (%)	337 (76.8)	170 (78.0)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	81.6 (77.3, 85.1)	80.1 (73.4, 85.2)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	74.4 (69.3, 78.8)	76.4 (69.0, 82.3)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	68.8 (62.9, 74.0)	64.9 (53.4, 74.3)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	22.8 (14.5, 35.0)	24.4 (9.4, 35.3)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (39.1, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.87 (0.62, 1.23)	
p-value [5]	0.4434	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.88 (0.62, 1.24)	
p-value [5]	0.4551	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Completion Rates for FACT-G Total Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
FACT-G Total Score	BASELINE	444	432 (97.3)	222	217 (97.7)
	CYCLE2_DAY1	436	417 (95.6)	218	211 (96.8)
	CYCLE3_DAY1	428	410 (95.8)	207	200 (96.6)
	CYCLE5_DAY1	397	387 (97.5)	175	171 (97.7)
	CYCLE7_DAY1	367	360 (98.1)	158	151 (95.6)
	CYCLE9_DAY1	359	346 (96.4)	149	143 (96.0)
	CYCLE11_DAY1	329	317 (96.4)	136	132 (97.1)
	CYCLE13_DAY1	291	279 (95.9)	124	118 (95.2)
	CYCLE15_DAY1	282	274 (97.2)	116	111 (95.7)
	CYCLE17_DAY1	261	252 (96.6)	102	97 (95.1)
	CYCLE19_DAY1	240	230 (95.8)	91	87 (95.6)
	CYCLE21_DAY1	230	222 (96.5)	85	83 (97.6)
	CYCLE23_DAY1	215	204 (94.9)	79	75 (94.9)
	CYCLE25_DAY1	205	196 (95.6)	70	69 (98.6)
	CYCLE27_DAY1	191	186 (97.4)	65	63 (96.9)
	CYCLE29_DAY1	173	164 (94.8)	62	60 (96.8)
	CYCLE31_DAY1	166	160 (96.4)	54	53 (98.1)
	CYCLE33_DAY1	158	153 (96.8)	52	48 (92.3)
	CYCLE35_DAY1	142	140 (98.6)	44	41 (93.2)
	CYCLE37_DAY1	123	119 (96.7)	40	40 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	102	98 (96.1)	37	37 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	67	67 (100.0)	25	25 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	41	40 (97.6)	16	15 (93.8)
	CYCLE45_DAY1	21	19 (90.5)	8	8 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	10	9 (90.0)	5	5 (100.0)
	CYCLE49_DAY1	4	4 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	287	238 (82.9)	183	157 (85.8)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for FACT-G Total Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FACT-G Total Score	BASELINE	430	77.7 (15.46)	0	-	214	79.1 (15.43)	0	-
	CYCLE2_DAY1	414	78.2 (15.97)	411	0.7 (10.69)	210	78.9 (15.31)	206	-0.0 (10.63)
	CYCLE3_DAY1	407	78.6 (16.29)	401	0.8 (11.75)	199	79.2 (16.40)	196	-0.4 (10.96)
	CYCLE5_DAY1	384	79.0 (16.68)	378	1.0 (12.54)	170	81.3 (15.24)	167	1.9 (10.84)
	CYCLE7_DAY1	358	80.0 (16.06)	350	1.6 (13.11)	150	80.2 (16.22)	147	1.1 (11.60)
	CYCLE9_DAY1	343	79.6 (15.94)	336	1.1 (12.47)	142	81.4 (15.55)	141	1.6 (12.67)
	CYCLE11_DAY1	315	80.6 (16.15)	309	1.6 (13.34)	131	81.5 (16.54)	128	1.7 (12.60)
	CYCLE13_DAY1	276	80.5 (17.11)	271	1.3 (13.97)	117	81.5 (16.56)	115	1.4 (13.19)
	CYCLE15_DAY1	272	81.1 (16.49)	268	1.3 (12.90)	110	81.8 (15.97)	108	1.7 (13.11)
	CYCLE17_DAY1	249	80.3 (17.11)	243	0.3 (13.02)	96	82.3 (15.54)	95	1.6 (12.52)
	CYCLE19_DAY1	227	80.8 (17.14)	222	0.7 (13.01)	87	82.0 (16.57)	86	1.5 (12.57)
	CYCLE21_DAY1	219	81.8 (16.82)	214	1.1 (13.56)	82	82.5 (16.65)	80	1.5 (12.27)
	CYCLE23_DAY1	201	81.5 (16.35)	196	1.3 (12.52)	74	80.3 (17.64)	74	-1.2 (12.06)
	CYCLE25_DAY1	193	81.1 (16.45)	189	0.6 (13.14)	68	81.1 (17.91)	67	0.0 (12.66)
	CYCLE27_DAY1	184	80.0 (17.13)	180	-0.4 (12.75)	62	79.5 (18.59)	61	-1.5 (13.20)
	CYCLE29_DAY1	161	80.2 (17.73)	158	0.1 (14.01)	59	81.3 (17.10)	58	-0.9 (13.01)
	CYCLE31_DAY1	157	79.3 (18.01)	154	-0.6 (13.73)	53	79.8 (17.34)	52	-1.6 (11.78)
	CYCLE33_DAY1	151	79.7 (17.45)	148	-0.5 (13.22)	48	80.5 (17.83)	48	-2.1 (12.42)
	CYCLE35_DAY1	138	80.2 (16.72)	136	-0.5 (14.27)	41	80.1 (17.38)	41	-1.7 (13.18)
	CYCLE37_DAY1	117	80.2 (16.16)	115	-0.4 (14.27)	40	78.2 (18.11)	39	-4.5 (13.46)
	CYCLE39_DAY1	96	80.3 (15.57)	95	-0.8 (14.27)	37	81.6 (16.80)	36	-2.8 (12.59)
	CYCLE41_DAY1	65	79.3 (15.98)	63	-1.0 (14.68)	25	82.0 (15.92)	25	-3.9 (13.92)
	CYCLE43_DAY1	40	79.9 (15.86)	39	-0.4 (18.06)	15	86.6 (12.75)	15	-2.7 (13.55)
	CYCLE45_DAY1	19	87.7 (15.25)	19	1.4 (20.54)	8	92.0 (13.35)	8	2.9 (8.77)
	CYCLE47_DAY1	9	83.7 (14.97)	9	-2.6 (25.90)	5	95.8 (7.60)	5	3.4 (8.56)
	CYCLE49_DAY1	4	76.8 (19.22)	3	-0.4 (45.88)	2	101.5 (7.78)	2	11.5 (14.85)
	CYCLE51_DAY1	2	67.6 (20.62)	2	-29.4 (34.77)	2	98.9 (6.95)	2	8.9 (14.02)
	CYCLE53_DAY1	2	70.0 (15.56)	2	-27.0 (29.70)	2	98.0 (5.66)	2	8.0 (12.73)
	CYCLE55_DAY1	0	-	0	-	0	-	0	-
	END_OF_TREATMENT	238	73.4 (18.51)	235	-4.2 (14.85)	156	75.2 (18.31)	155	-3.2 (13.95)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-G Total Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)		Placebo + Letrozole (N=218)		Difference of			
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
FACT-G Total Score	CYCLE2_DAY1		0.56 (0.47)		0.15 (0.67)	0.40 (-1.19, 2.00)	0.6214		
	CYCLE3_DAY1		0.45 (0.47)		0.08 (0.67)	0.37 (-1.24, 1.97)	0.6526		
	CYCLE5_DAY1		0.23 (0.48)		-0.07 (0.68)	0.30 (-1.33, 1.93)	0.7181		
	CYCLE7_DAY1		0.01 (0.49)		-0.22 (0.70)	0.23 (-1.44, 1.90)	0.7855		
	CYCLE9_DAY1		-0.20 (0.51)		-0.37 (0.72)	0.16 (-1.56, 1.89)	0.8524		
	CYCLE11_DAY1		-0.42 (0.52)		-0.52 (0.75)	0.10 (-1.70, 1.89)	0.9168		
	CYCLE13_DAY1		-0.64 (0.55)		-0.67 (0.79)	0.03 (-1.85, 1.90)	0.9771		
	CYCLE15_DAY1		-0.86 (0.57)		-0.82 (0.83)	-0.04 (-2.00, 1.92)	0.9675		
	CYCLE17_DAY1		-1.07 (0.59)		-0.96 (0.87)	-0.11 (-2.17, 1.95)	0.9175		
	CYCLE19_DAY1		-1.29 (0.62)		-1.11 (0.92)	-0.18 (-2.35, 1.99)	0.8728		
	CYCLE21_DAY1		-1.51 (0.65)		-1.26 (0.97)	-0.25 (-2.53, 2.04)	0.8331		
	CYCLE23_DAY1		-1.72 (0.68)		-1.41 (1.02)	-0.31 (-2.71, 2.09)	0.7980		
	CYCLE25_DAY1		-1.94 (0.72)		-1.56 (1.07)	-0.38 (-2.91, 2.14)	0.7669		
	CYCLE27_DAY1		-2.16 (0.75)		-1.71 (1.13)	-0.45 (-3.10, 2.20)	0.7395		
	CYCLE29_DAY1		-2.38 (0.78)		-1.86 (1.18)	-0.52 (-3.30, 2.26)	0.7152		
	CYCLE31_DAY1		-2.59 (0.82)		-2.01 (1.24)	-0.59 (-3.50, 2.33)	0.6937		
	CYCLE33_DAY1		-2.81 (0.86)		-2.16 (1.30)	-0.65 (-3.71, 2.40)	0.6745		
	CYCLE35_DAY1		-3.03 (0.89)		-2.31 (1.36)	-0.72 (-3.92, 2.47)	0.6574		
	CYCLE37_DAY1		-3.25 (0.93)		-2.45 (1.43)	-0.79 (-4.13, 2.54)	0.6421		
	CYCLE39_DAY1		-3.46 (0.97)		-2.60 (1.49)	-0.86 (-4.34, 2.62)	0.6283		
	CYCLE41_DAY1		-3.68 (1.01)		-2.75 (1.55)	-0.93 (-4.55, 2.70)	0.6159		
	CYCLE43_DAY1		-3.90 (1.04)		-2.90 (1.62)	-1.00 (-4.76, 2.77)	0.6047		
	CYCLE45_DAY1		-4.11 (1.08)		-3.05 (1.68)	-1.06 (-4.98, 2.85)	0.5945		
	CYCLE47_DAY1		-4.33 (1.12)		-3.20 (1.74)	-1.13 (-5.20, 2.93)	0.5853		
	CYCLE49_DAY1		-4.55 (1.16)		-3.35 (1.81)	-1.20 (-5.41, 3.01)	0.5768		
	CYCLE51_DAY1		-4.77 (1.20)		-3.50 (1.87)	-1.27 (-5.63, 3.10)	0.5691		
	CYCLE53_DAY1		-4.98 (1.24)		-3.65 (1.94)	-1.34 (-5.85, 3.18)	0.5619		
	OVERALL	430	-1.02 (0.59)	214	-0.93 (0.86)	-0.09 (-2.13, 1.95)	0.9282	-0.01 (-0.17, 0.16)	0.9277

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	286 (65.1)	133 (61.0)
Number of censored subjects, n (%)	153 (34.9)	85 (39.0)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	39.1 (34.3, 43.8)	40.8 (33.8, 47.7)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	32.3 (27.5, 37.2)	31.9 (24.4, 39.6)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	27.4 (22.5, 32.5)	26.3 (18.0, 35.3)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.2 (1.0, 1.9)	1.0 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	5.5 (3.7, 8.1)	5.6 (3.7, 9.3)
75%-ile (95% CI)	NE (25.9, NE)	36.9 (22.3, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.98 (0.80, 1.21)	
p-value [5]	0.9001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.98 (0.80, 1.21)	
p-value [5]	0.8961	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	127 (28.9)	59 (27.1)
Number of censored subjects, n (%)	312 (71.1)	159 (72.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	75.9 (71.3, 79.9)	75.4 (68.5, 81.0)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	69.8 (64.6, 74.4)	71.3 (63.4, 77.7)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	62.7 (56.7, 68.2)	59.8 (48.5, 69.4)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	50.9 (35.7, 64.3)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	13.8 (9.7, 22.7)	14.7 (5.7, 27.7)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (35.3, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.90 (0.66, 1.22)	
p-value [5]	0.5019	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.90 (0.66, 1.22)	
p-value [5]	0.4970	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Completion Rates for Emotional Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Emotional Well-Being Score	BASELINE	444	438 (98.6)	222	220 (99.1)
	CYCLE2_DAY1	436	422 (96.8)	218	212 (97.2)
	CYCLE3_DAY1	428	416 (97.2)	207	204 (98.6)
	CYCLE5_DAY1	397	390 (98.2)	175	172 (98.3)
	CYCLE7_DAY1	367	362 (98.6)	158	153 (96.8)
	CYCLE9_DAY1	359	350 (97.5)	149	144 (96.6)
	CYCLE11_DAY1	329	322 (97.9)	136	134 (98.5)
	CYCLE13_DAY1	291	284 (97.6)	124	119 (96.0)
	CYCLE15_DAY1	282	277 (98.2)	116	112 (96.6)
	CYCLE17_DAY1	261	253 (96.9)	102	99 (97.1)
	CYCLE19_DAY1	240	235 (97.9)	91	88 (96.7)
	CYCLE21_DAY1	230	224 (97.4)	85	84 (98.8)
	CYCLE23_DAY1	215	206 (95.8)	79	76 (96.2)
	CYCLE25_DAY1	205	197 (96.1)	70	70 (100.0)
	CYCLE27_DAY1	191	187 (97.9)	65	64 (98.5)
	CYCLE29_DAY1	173	167 (96.5)	62	62 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	166	161 (97.0)	54	54 (100.0)
	CYCLE33_DAY1	158	155 (98.1)	52	49 (94.2)
	CYCLE35_DAY1	142	141 (99.3)	44	41 (93.2)
	CYCLE37_DAY1	123	120 (97.6)	40	40 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	102	100 (98.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	67	67 (100.0)	25	25 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	41	40 (97.6)	16	16 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	21	20 (95.2)	8	8 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	10	10 (100.0)	5	5 (100.0)
	CYCLE49_DAY1	4	4 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	287	240 (83.6)	183	157 (85.8)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Emotional Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Emotional Well-Being Score	BASELINE	436	16.3 (4.67)	0	-	217	16.6 (4.71)	0	-
	CYCLE2_DAY1	419	17.1 (4.56)	416	0.8 (3.45)	211	17.6 (4.49)	210	0.9 (3.50)
	CYCLE3_DAY1	413	17.2 (4.85)	410	0.8 (3.99)	203	17.7 (4.37)	202	0.9 (3.53)
	CYCLE5_DAY1	387	17.5 (4.80)	384	1.1 (3.92)	171	17.8 (4.49)	170	1.1 (3.79)
	CYCLE7_DAY1	360	17.5 (4.66)	357	1.0 (4.00)	152	17.4 (4.42)	151	0.6 (3.75)
	CYCLE9_DAY1	347	17.5 (4.59)	344	1.0 (3.76)	143	18.1 (3.87)	143	1.2 (3.79)
	CYCLE11_DAY1	320	17.7 (4.48)	317	1.2 (4.06)	133	18.2 (4.07)	132	1.3 (3.95)
	CYCLE13_DAY1	281	17.8 (4.67)	278	1.3 (4.13)	118	17.9 (4.19)	117	1.1 (3.95)
	CYCLE15_DAY1	275	17.8 (4.48)	272	1.2 (4.16)	111	17.8 (4.42)	110	1.0 (3.70)
	CYCLE17_DAY1	250	17.8 (4.54)	247	1.3 (3.79)	98	18.2 (3.70)	98	1.3 (3.74)
	CYCLE19_DAY1	232	17.6 (4.63)	229	1.1 (4.15)	88	17.9 (4.22)	88	1.1 (3.75)
	CYCLE21_DAY1	221	18.0 (4.57)	219	1.6 (4.19)	83	18.4 (3.95)	83	1.4 (3.34)
	CYCLE23_DAY1	203	18.3 (4.32)	200	1.8 (3.99)	75	17.9 (4.19)	75	1.1 (3.80)
	CYCLE25_DAY1	194	17.9 (4.32)	192	1.5 (3.82)	69	17.5 (4.36)	69	0.6 (3.98)
	CYCLE27_DAY1	185	17.8 (4.38)	183	1.3 (3.94)	63	17.4 (4.59)	63	0.8 (4.16)
	CYCLE29_DAY1	164	17.8 (4.65)	162	1.4 (4.29)	61	17.7 (3.81)	61	0.9 (3.84)
	CYCLE31_DAY1	158	17.6 (4.88)	156	1.2 (4.66)	54	17.7 (4.24)	54	0.7 (3.12)
	CYCLE33_DAY1	153	17.9 (4.55)	151	1.5 (4.40)	49	18.1 (3.77)	49	0.9 (3.49)
	CYCLE35_DAY1	139	18.0 (4.47)	138	1.6 (4.33)	41	17.4 (4.17)	41	0.4 (4.30)
	CYCLE37_DAY1	118	17.5 (4.50)	117	1.2 (4.63)	40	17.1 (4.08)	40	-0.2 (4.23)
	CYCLE39_DAY1	98	17.7 (4.02)	97	1.4 (4.96)	37	18.1 (3.50)	37	0.7 (3.49)
	CYCLE41_DAY1	65	17.5 (4.41)	64	1.5 (5.40)	25	18.1 (3.60)	25	0.3 (3.30)
	CYCLE43_DAY1	40	17.4 (4.60)	40	1.4 (6.96)	16	18.3 (2.89)	16	-0.8 (3.30)
	CYCLE45_DAY1	20	19.2 (4.82)	20	3.1 (8.36)	8	19.4 (3.11)	8	1.9 (1.73)
	CYCLE47_DAY1	10	18.7 (5.72)	10	3.5 (11.59)	5	19.6 (2.61)	5	1.4 (2.07)
	CYCLE49_DAY1	4	18.5 (7.14)	4	6.8 (16.80)	2	23.0 (0.00)	2	2.5 (2.12)
	CYCLE51_DAY1	2	13.0 (8.49)	2	-6.5 (14.85)	2	22.0 (0.00)	2	1.5 (2.12)
	CYCLE53_DAY1	2	16.0 (5.66)	2	-3.5 (12.02)	2	20.0 (2.83)	2	-0.5 (0.71)
	CYCLE55_DAY1	0	-	0	-	0	-	0	-
	END_OF_TREATMENT	240	15.4 (5.46)	239	-1.0 (4.65)	156	15.5 (5.34)	156	-0.9 (4.84)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Emotional Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)		Placebo + Letrozole (N=218)		Difference of			
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Emotional Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		0.79 (0.14)		0.86 (0.21)	-0.07 (-0.57, 0.42)	0.7726		
	CYCLE3_DAY1		0.78 (0.14)		0.83 (0.21)	-0.05 (-0.54, 0.44)	0.8359		
	CYCLE5_DAY1		0.75 (0.14)		0.76 (0.21)	-0.01 (-0.50, 0.48)	0.9669		
	CYCLE7_DAY1		0.72 (0.15)		0.68 (0.21)	0.03 (-0.46, 0.53)	0.9020		
	CYCLE9_DAY1		0.69 (0.15)		0.61 (0.21)	0.07 (-0.43, 0.58)	0.7774		
	CYCLE11_DAY1		0.65 (0.15)		0.54 (0.22)	0.11 (-0.40, 0.63)	0.6643		
	CYCLE13_DAY1		0.62 (0.15)		0.47 (0.22)	0.16 (-0.38, 0.69)	0.5655		
	CYCLE15_DAY1		0.59 (0.16)		0.40 (0.23)	0.20 (-0.35, 0.75)	0.4820		
	CYCLE17_DAY1		0.56 (0.16)		0.32 (0.24)	0.24 (-0.33, 0.81)	0.4128		
	CYCLE19_DAY1		0.53 (0.17)		0.25 (0.25)	0.28 (-0.32, 0.88)	0.3564		
	CYCLE21_DAY1		0.50 (0.18)		0.18 (0.26)	0.32 (-0.30, 0.94)	0.3107		
	CYCLE23_DAY1		0.47 (0.18)		0.11 (0.28)	0.36 (-0.29, 1.01)	0.2738		
	CYCLE25_DAY1		0.44 (0.19)		0.04 (0.29)	0.41 (-0.28, 1.09)	0.2440		
	CYCLE27_DAY1		0.41 (0.20)		-0.04 (0.30)	0.45 (-0.27, 1.16)	0.2198		
	CYCLE29_DAY1		0.38 (0.21)		-0.11 (0.32)	0.49 (-0.26, 1.23)	0.2000		
	CYCLE31_DAY1		0.35 (0.22)		-0.18 (0.33)	0.53 (-0.25, 1.31)	0.1837		
	CYCLE33_DAY1		0.32 (0.23)		-0.25 (0.35)	0.57 (-0.25, 1.39)	0.1702		
	CYCLE35_DAY1		0.29 (0.24)		-0.32 (0.37)	0.61 (-0.24, 1.47)	0.1590		
	CYCLE37_DAY1		0.26 (0.25)		-0.39 (0.38)	0.65 (-0.24, 1.54)	0.1495		
	CYCLE39_DAY1		0.23 (0.25)		-0.47 (0.40)	0.70 (-0.23, 1.62)	0.1415		
	CYCLE41_DAY1		0.20 (0.26)		-0.54 (0.42)	0.74 (-0.23, 1.70)	0.1346		
	CYCLE43_DAY1		0.17 (0.28)		-0.61 (0.43)	0.78 (-0.23, 1.78)	0.1287		
	CYCLE45_DAY1		0.14 (0.29)		-0.68 (0.45)	0.82 (-0.22, 1.86)	0.1236		
	CYCLE47_DAY1		0.11 (0.30)		-0.75 (0.47)	0.86 (-0.22, 1.95)	0.1191		
	CYCLE49_DAY1		0.08 (0.31)		-0.83 (0.48)	0.90 (-0.22, 2.03)	0.1153		
	CYCLE51_DAY1		0.05 (0.32)		-0.90 (0.50)	0.95 (-0.22, 2.11)	0.1118		
	CYCLE53_DAY1		0.02 (0.33)		-0.97 (0.52)	0.99 (-0.22, 2.19)	0.1088		
	OVERALL	436	0.57 (0.16)	217	0.34 (0.24)	0.23 (-0.34, 0.80)	0.4268	0.07 (-0.10, 0.23)	0.4221

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	274 (62.4)	126 (57.8)
Number of censored subjects, n (%)	165 (37.6)	92 (42.2)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	44.0 (39.1, 48.8)	48.6 (41.2, 55.5)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	35.1 (30.1, 40.0)	33.7 (25.8, 41.7)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	28.9 (23.9, 34.1)	23.3 (14.8, 32.9)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.2, 1.9)	1.9 (1.2, 2.1)
Median (95% CI)	8.5 (6.5, 11.2)	11.1 (5.7, 16.7)
75%-ile (95% CI)	42.6 (35.5, NE)	35.3 (25.4, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.81, 1.24)	
p-value [5]	0.9577	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.81, 1.24)	
p-value [5]	0.9670	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	176 (40.1)	89 (40.8)
Number of censored subjects, n (%)	263 (59.9)	129 (59.2)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	64.6 (59.7, 69.1)	65.8 (58.4, 72.1)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	58.1 (52.9, 63.0)	54.8 (46.3, 62.5)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	52.5 (46.8, 57.9)	38.5 (28.1, 48.8)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	6.0 (3.9, 8.3)	5.6 (3.7, 11.1)
Median (95% CI)	42.6 (27.8, NE)	27.5 (16.8, 35.3)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (38.6, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.86 (0.67, 1.12)	
p-value [5]	0.2656	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.87 (0.67, 1.12)	
p-value [5]	0.2681	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Completion Rates for Functional Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Functional Well-Being Score	BASELINE	444	438 (98.6)	222	219 (98.6)
	CYCLE2_DAY1	436	422 (96.8)	218	212 (97.2)
	CYCLE3_DAY1	428	415 (97.0)	207	202 (97.6)
	CYCLE5_DAY1	397	389 (98.0)	175	172 (98.3)
	CYCLE7_DAY1	367	363 (98.9)	158	151 (95.6)
	CYCLE9_DAY1	359	351 (97.8)	149	145 (97.3)
	CYCLE11_DAY1	329	323 (98.2)	136	133 (97.8)
	CYCLE13_DAY1	291	283 (97.3)	124	120 (96.8)
	CYCLE15_DAY1	282	277 (98.2)	116	113 (97.4)
	CYCLE17_DAY1	261	253 (96.9)	102	100 (98.0)
	CYCLE19_DAY1	240	233 (97.1)	91	89 (97.8)
	CYCLE21_DAY1	230	223 (97.0)	85	83 (97.6)
	CYCLE23_DAY1	215	206 (95.8)	79	77 (97.5)
	CYCLE25_DAY1	205	198 (96.6)	70	70 (100.0)
	CYCLE27_DAY1	191	187 (97.9)	65	64 (98.5)
	CYCLE29_DAY1	173	167 (96.5)	62	62 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	166	161 (97.0)	54	54 (100.0)
	CYCLE33_DAY1	158	155 (98.1)	52	51 (98.1)
	CYCLE35_DAY1	142	141 (99.3)	44	42 (95.5)
	CYCLE37_DAY1	123	120 (97.6)	40	40 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	102	99 (97.1)	37	37 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	67	67 (100.0)	25	25 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	41	40 (97.6)	16	16 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	21	20 (95.2)	8	8 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	10	10 (100.0)	5	5 (100.0)
	CYCLE49_DAY1	4	4 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	287	238 (82.9)	183	158 (86.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Functional Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Functional Well-Being Score	BASELINE	436	17.5 (6.02)	0	-	216	18.3 (5.97)	0	-
	CYCLE2_DAY1	419	17.6 (6.03)	418	0.1 (4.54)	211	17.7 (6.12)	209	-0.4 (4.76)
	CYCLE3_DAY1	412	18.1 (5.89)	410	0.5 (4.81)	201	18.1 (5.99)	199	-0.2 (4.40)
	CYCLE5_DAY1	386	18.3 (6.00)	384	0.6 (4.88)	171	19.1 (5.76)	169	0.9 (4.43)
	CYCLE7_DAY1	361	18.5 (5.82)	359	0.8 (4.90)	150	18.8 (6.09)	149	0.7 (5.02)
	CYCLE9_DAY1	348	18.4 (5.54)	346	0.7 (5.11)	144	19.4 (5.65)	142	1.0 (5.14)
	CYCLE11_DAY1	321	18.8 (6.02)	319	0.8 (5.54)	132	19.1 (6.18)	130	0.7 (5.02)
	CYCLE13_DAY1	280	18.7 (6.12)	279	0.6 (5.71)	119	19.1 (6.08)	117	0.7 (5.05)
	CYCLE15_DAY1	275	19.0 (5.79)	274	0.7 (5.31)	112	19.6 (5.56)	110	1.3 (5.16)
	CYCLE17_DAY1	250	18.9 (5.87)	249	0.7 (5.16)	99	19.8 (5.55)	98	1.3 (5.05)
	CYCLE19_DAY1	230	19.1 (5.85)	229	0.9 (5.41)	89	19.7 (6.02)	88	1.3 (4.54)
	CYCLE21_DAY1	220	19.5 (5.87)	219	1.1 (5.48)	82	19.6 (5.89)	81	0.7 (4.75)
	CYCLE23_DAY1	203	19.3 (5.72)	202	1.1 (5.08)	76	18.7 (6.24)	75	-0.1 (4.40)
	CYCLE25_DAY1	195	19.2 (5.90)	194	0.8 (5.52)	69	19.1 (6.39)	68	0.5 (5.20)
	CYCLE27_DAY1	185	18.7 (6.13)	184	0.5 (5.13)	63	18.7 (6.68)	62	0.1 (5.48)
	CYCLE29_DAY1	164	19.0 (6.19)	163	0.7 (5.12)	61	19.0 (6.37)	60	0.2 (5.11)
	CYCLE31_DAY1	158	18.7 (6.23)	157	0.5 (5.17)	54	18.5 (5.76)	53	-0.0 (4.78)
	CYCLE33_DAY1	153	18.7 (6.14)	152	0.3 (5.12)	51	18.9 (5.94)	50	0.2 (4.98)
	CYCLE35_DAY1	139	18.8 (5.93)	139	0.4 (5.51)	42	19.0 (6.05)	41	-0.0 (5.14)
	CYCLE37_DAY1	118	19.3 (5.67)	118	0.9 (5.42)	40	18.0 (6.40)	39	-1.2 (5.70)
	CYCLE39_DAY1	97	19.4 (5.83)	97	0.7 (5.42)	37	19.1 (6.10)	36	-0.7 (5.10)
	CYCLE41_DAY1	65	18.8 (6.02)	65	0.5 (5.86)	25	18.8 (6.08)	25	-1.1 (6.23)
	CYCLE43_DAY1	40	19.5 (5.56)	40	1.1 (6.47)	16	21.2 (4.86)	16	-0.2 (5.38)
	CYCLE45_DAY1	20	21.5 (5.27)	20	1.9 (6.91)	8	23.5 (4.24)	8	1.6 (3.62)
	CYCLE47_DAY1	10	20.4 (4.97)	10	1.4 (8.64)	5	24.6 (3.05)	5	2.2 (4.15)
	CYCLE49_DAY1	4	22.3 (3.95)	4	6.5 (11.68)	2	25.5 (3.54)	2	4.5 (7.78)
	CYCLE51_DAY1	2	19.0 (7.07)	2	-5.0 (11.31)	2	25.5 (2.12)	2	4.5 (6.36)
	CYCLE53_DAY1	2	17.5 (4.95)	2	-6.5 (9.19)	2	25.0 (4.24)	2	4.0 (8.49)
	CYCLE55_DAY1	0	-	0	-	0	-	0	-
	END_OF_TREATMENT	238	16.8 (6.41)	237	-1.0 (5.99)	157	17.7 (6.49)	157	-0.5 (5.58)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Functional Well-Being Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=439) N[1]	Palbociclib + Letrozole (N=439) LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=218) N[1]	Placebo + Letrozole (N=218) LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Functional Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		0.23 (0.18)		0.15 (0.25)	0.08 (-0.52, 0.68)	0.7943		
	CYCLE3_DAY1		0.22 (0.18)		0.16 (0.25)	0.06 (-0.54, 0.66)	0.8417		
	CYCLE5_DAY1		0.20 (0.18)		0.17 (0.25)	0.02 (-0.58, 0.63)	0.9388		
	CYCLE7_DAY1		0.17 (0.18)		0.19 (0.26)	-0.01 (-0.63, 0.60)	0.9643		
	CYCLE9_DAY1		0.15 (0.18)		0.20 (0.26)	-0.05 (-0.68, 0.58)	0.8716		
	CYCLE11_DAY1		0.13 (0.19)		0.22 (0.27)	-0.09 (-0.74, 0.56)	0.7862		
	CYCLE13_DAY1		0.11 (0.19)		0.24 (0.28)	-0.13 (-0.80, 0.54)	0.7098		
	CYCLE15_DAY1		0.09 (0.20)		0.25 (0.29)	-0.16 (-0.86, 0.53)	0.6430		
	CYCLE17_DAY1		0.07 (0.21)		0.27 (0.31)	-0.20 (-0.93, 0.53)	0.5857		
	CYCLE19_DAY1		0.04 (0.22)		0.28 (0.32)	-0.24 (-1.00, 0.52)	0.5371		
	CYCLE21_DAY1		0.02 (0.23)		0.30 (0.34)	-0.28 (-1.08, 0.52)	0.4961		
	CYCLE23_DAY1		-0.00 (0.24)		0.32 (0.36)	-0.32 (-1.16, 0.52)	0.4615		
	CYCLE25_DAY1		-0.02 (0.25)		0.33 (0.38)	-0.35 (-1.24, 0.53)	0.4324		
	CYCLE27_DAY1		-0.04 (0.26)		0.35 (0.40)	-0.39 (-1.32, 0.54)	0.4078		
	CYCLE29_DAY1		-0.07 (0.27)		0.36 (0.42)	-0.43 (-1.40, 0.54)	0.3869		
	CYCLE31_DAY1		-0.09 (0.28)		0.38 (0.44)	-0.47 (-1.49, 0.55)	0.3691		
	CYCLE33_DAY1		-0.11 (0.30)		0.40 (0.46)	-0.50 (-1.57, 0.56)	0.3539		
	CYCLE35_DAY1		-0.13 (0.31)		0.41 (0.48)	-0.54 (-1.66, 0.57)	0.3408		
	CYCLE37_DAY1		-0.15 (0.32)		0.43 (0.50)	-0.58 (-1.75, 0.59)	0.3294		
	CYCLE39_DAY1		-0.17 (0.33)		0.44 (0.52)	-0.62 (-1.83, 0.60)	0.3195		
	CYCLE41_DAY1		-0.20 (0.35)		0.46 (0.55)	-0.66 (-1.92, 0.61)	0.3109		
	CYCLE43_DAY1		-0.22 (0.36)		0.47 (0.57)	-0.69 (-2.01, 0.63)	0.3033		
	CYCLE45_DAY1		-0.24 (0.37)		0.49 (0.59)	-0.73 (-2.10, 0.64)	0.2965		
	CYCLE47_DAY1		-0.26 (0.39)		0.51 (0.61)	-0.77 (-2.19, 0.66)	0.2906		
	CYCLE49_DAY1		-0.28 (0.40)		0.52 (0.64)	-0.81 (-2.29, 0.67)	0.2852		
	CYCLE51_DAY1		-0.31 (0.42)		0.54 (0.66)	-0.84 (-2.38, 0.69)	0.2804		
	CYCLE53_DAY1		-0.33 (0.43)		0.55 (0.69)	-0.88 (-2.47, 0.71)	0.2761		
	OVERALL	436	0.07 (0.21)	216	0.26 (0.30)	-0.19 (-0.92, 0.53)	0.5970	-0.04 (-0.21, 0.12)	0.5931

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	296 (67.4)	144 (66.1)
Number of censored subjects, n (%)	143 (32.6)	74 (33.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	38.2 (33.4, 42.9)	36.9 (30.1, 43.7)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	30.1 (25.4, 35.0)	28.0 (20.9, 35.6)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	23.0 (18.2, 28.1)	20.7 (13.5, 28.9)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.1 (1.0, 1.8)	1.0 (1.0, 1.8)
Median (95% CI)	5.6 (3.8, 7.6)	3.7 (2.6, 7.3)
75%-ile (95% CI)	29.5 (24.4, NE)	27.7 (18.4, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.90 (0.73, 1.09)	
p-value [5]	0.3036	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.89 (0.73, 1.09)	
p-value [5]	0.2962	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	178 (40.5)	81 (37.2)
Number of censored subjects, n (%)	261 (59.5)	137 (62.8)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	67.0 (62.1, 71.4)	66.2 (58.8, 72.5)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	56.9 (51.4, 62.0)	57.6 (49.0, 65.3)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	48.9 (43.0, 54.6)	47.8 (37.6, 57.3)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	45.2 (34.3, 55.4)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	5.9 (3.9, 9.5)	5.1 (1.9, 9.3)
Median (95% CI)	33.4 (26.1, NE)	35.3 (20.5, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.94 (0.72, 1.22)	
p-value [5]	0.6784	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.94 (0.72, 1.22)	
p-value [5]	0.6691	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Completion Rates for Physical Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Physical Well-Being Score	BASELINE	444	438 (98.6)	222	220 (99.1)
	CYCLE2_DAY1	436	423 (97.0)	218	213 (97.7)
	CYCLE3_DAY1	428	419 (97.9)	207	204 (98.6)
	CYCLE5_DAY1	397	392 (98.7)	175	171 (97.7)
	CYCLE7_DAY1	367	362 (98.6)	158	152 (96.2)
	CYCLE9_DAY1	359	352 (98.1)	149	146 (98.0)
	CYCLE11_DAY1	329	323 (98.2)	136	134 (98.5)
	CYCLE13_DAY1	291	282 (96.9)	124	119 (96.0)
	CYCLE15_DAY1	282	276 (97.9)	116	113 (97.4)
	CYCLE17_DAY1	261	252 (96.6)	102	100 (98.0)
	CYCLE19_DAY1	240	234 (97.5)	91	89 (97.8)
	CYCLE21_DAY1	230	223 (97.0)	85	84 (98.8)
	CYCLE23_DAY1	215	204 (94.9)	79	77 (97.5)
	CYCLE25_DAY1	205	199 (97.1)	70	70 (100.0)
	CYCLE27_DAY1	191	187 (97.9)	65	64 (98.5)
	CYCLE29_DAY1	173	167 (96.5)	62	61 (98.4)
	CYCLE31_DAY1	166	161 (97.0)	54	53 (98.1)
	CYCLE33_DAY1	158	154 (97.5)	52	51 (98.1)
	CYCLE35_DAY1	142	141 (99.3)	44	42 (95.5)
	CYCLE37_DAY1	123	120 (97.6)	40	40 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	102	100 (98.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	67	67 (100.0)	25	25 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	41	40 (97.6)	16	15 (93.8)
	CYCLE45_DAY1	21	20 (95.2)	8	8 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	10	10 (100.0)	5	5 (100.0)
	CYCLE49_DAY1	4	4 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	287	240 (83.6)	183	158 (86.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Physical Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Physical Well-Being Score	BASELINE	436	21.9 (5.46)	0	-	217	21.8 (5.39)	0	-
	CYCLE2_DAY1	420	21.7 (5.10)	418	-0.1 (4.19)	212	21.9 (4.91)	211	0.0 (3.86)
	CYCLE3_DAY1	416	21.7 (5.38)	413	-0.2 (4.48)	203	22.1 (4.68)	202	0.1 (4.08)
	CYCLE5_DAY1	389	22.0 (5.07)	387	-0.1 (4.88)	170	22.4 (4.51)	169	0.4 (4.58)
	CYCLE7_DAY1	360	22.4 (4.73)	357	0.2 (4.59)	151	22.6 (4.47)	150	0.5 (4.73)
	CYCLE9_DAY1	349	22.2 (4.77)	346	-0.1 (4.40)	145	22.4 (4.78)	145	0.3 (4.76)
	CYCLE11_DAY1	321	22.7 (4.59)	318	0.1 (4.79)	133	22.9 (4.76)	132	0.6 (4.74)
	CYCLE13_DAY1	279	22.6 (4.72)	276	-0.1 (5.09)	118	22.9 (4.57)	118	0.4 (4.42)
	CYCLE15_DAY1	274	23.1 (4.71)	272	0.3 (4.95)	112	23.1 (4.35)	112	0.3 (4.79)
	CYCLE17_DAY1	249	22.7 (4.91)	247	-0.3 (4.94)	99	23.3 (3.86)	99	0.4 (4.66)
	CYCLE19_DAY1	231	22.7 (5.04)	229	-0.0 (5.02)	89	23.5 (3.85)	89	0.6 (4.50)
	CYCLE21_DAY1	220	22.8 (4.89)	219	-0.2 (5.15)	83	23.6 (3.99)	83	0.3 (4.35)
	CYCLE23_DAY1	201	22.9 (4.75)	199	-0.1 (5.04)	76	23.1 (4.15)	76	-0.3 (4.20)
	CYCLE25_DAY1	196	22.9 (4.62)	194	-0.0 (4.97)	69	23.2 (4.59)	69	0.2 (4.50)
	CYCLE27_DAY1	185	22.8 (4.80)	183	-0.1 (5.15)	63	22.7 (4.85)	63	-0.4 (4.49)
	CYCLE29_DAY1	164	22.9 (4.67)	163	-0.1 (5.23)	60	23.0 (4.05)	60	-0.3 (4.09)
	CYCLE31_DAY1	158	22.5 (5.03)	156	-0.4 (5.28)	53	22.8 (4.78)	53	-0.4 (4.16)
	CYCLE33_DAY1	152	22.6 (4.98)	150	-0.4 (5.34)	51	22.6 (4.66)	51	-0.3 (5.01)
	CYCLE35_DAY1	139	22.9 (4.45)	137	-0.2 (4.88)	42	22.9 (4.21)	42	-0.1 (3.77)
	CYCLE37_DAY1	118	22.8 (4.60)	116	-0.3 (5.11)	40	22.4 (5.19)	40	-0.7 (4.37)
	CYCLE39_DAY1	98	22.5 (4.05)	97	-0.8 (4.86)	37	23.4 (4.34)	37	-0.4 (3.47)
	CYCLE41_DAY1	65	22.2 (4.54)	64	-1.0 (5.10)	25	23.0 (4.97)	25	-0.9 (4.49)
	CYCLE43_DAY1	40	22.3 (4.04)	40	-0.8 (5.43)	15	23.3 (4.53)	15	-0.4 (4.14)
	CYCLE45_DAY1	20	22.4 (4.50)	20	-1.9 (5.36)	8	25.0 (4.44)	8	0.8 (2.25)
	CYCLE47_DAY1	10	20.3 (4.26)	10	-2.3 (6.59)	5	27.2 (1.30)	5	1.4 (2.61)
	CYCLE49_DAY1	4	19.9 (3.28)	4	0.9 (9.28)	2	28.0 (0.00)	2	3.0 (4.24)
	CYCLE51_DAY1	2	16.0 (1.41)	2	-9.5 (4.95)	2	27.0 (1.41)	2	2.0 (5.66)
	CYCLE53_DAY1	2	18.0 (1.41)	2	-7.5 (4.95)	2	28.0 (0.00)	2	3.0 (4.24)
	CYCLE55_DAY1	0	-	0	-	0	-	0	-
	END_OF_TREATMENT	240	20.0 (6.31)	240	-1.5 (5.77)	157	20.8 (6.05)	156	-0.6 (5.72)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Physical Well-Being Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=439) N[1]	Palbociclib + Letrozole (N=439) LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=218) N[1]	Placebo + Letrozole (N=218) LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Physical Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		-0.33 (0.16)		-0.21 (0.23)	-0.13 (-0.67, 0.42)	0.6503		
	CYCLE3_DAY1		-0.36 (0.16)		-0.22 (0.23)	-0.14 (-0.68, 0.40)	0.6145		
	CYCLE5_DAY1		-0.41 (0.16)		-0.24 (0.23)	-0.17 (-0.72, 0.38)	0.5486		
	CYCLE7_DAY1		-0.47 (0.16)		-0.27 (0.23)	-0.20 (-0.75, 0.36)	0.4917		
	CYCLE9_DAY1		-0.52 (0.17)		-0.30 (0.24)	-0.22 (-0.80, 0.35)	0.4439		
	CYCLE11_DAY1		-0.58 (0.17)		-0.32 (0.25)	-0.25 (-0.85, 0.34)	0.4045		
	CYCLE13_DAY1		-0.63 (0.18)		-0.35 (0.26)	-0.28 (-0.90, 0.34)	0.3728		
	CYCLE15_DAY1		-0.69 (0.19)		-0.38 (0.27)	-0.31 (-0.96, 0.34)	0.3474		
	CYCLE17_DAY1		-0.74 (0.19)		-0.40 (0.29)	-0.34 (-1.01, 0.34)	0.3273		
	CYCLE19_DAY1		-0.79 (0.20)		-0.43 (0.30)	-0.37 (-1.08, 0.34)	0.3114		
	CYCLE21_DAY1		-0.85 (0.21)		-0.45 (0.32)	-0.39 (-1.14, 0.35)	0.2988		
	CYCLE23_DAY1		-0.90 (0.22)		-0.48 (0.33)	-0.42 (-1.21, 0.36)	0.2890		
	CYCLE25_DAY1		-0.96 (0.23)		-0.51 (0.35)	-0.45 (-1.27, 0.37)	0.2812		
	CYCLE27_DAY1		-1.01 (0.24)		-0.53 (0.37)	-0.48 (-1.34, 0.38)	0.2751		
	CYCLE29_DAY1		-1.07 (0.25)		-0.56 (0.39)	-0.51 (-1.41, 0.40)	0.2704		
	CYCLE31_DAY1		-1.12 (0.27)		-0.59 (0.40)	-0.54 (-1.48, 0.41)	0.2666		
	CYCLE33_DAY1		-1.18 (0.28)		-0.61 (0.42)	-0.56 (-1.56, 0.43)	0.2637		
	CYCLE35_DAY1		-1.23 (0.29)		-0.64 (0.44)	-0.59 (-1.63, 0.44)	0.2614		
	CYCLE37_DAY1		-1.29 (0.30)		-0.66 (0.46)	-0.62 (-1.70, 0.46)	0.2597		
	CYCLE39_DAY1		-1.34 (0.31)		-0.69 (0.48)	-0.65 (-1.78, 0.48)	0.2584		
	CYCLE41_DAY1		-1.40 (0.32)		-0.72 (0.50)	-0.68 (-1.85, 0.50)	0.2574		
	CYCLE43_DAY1		-1.45 (0.34)		-0.74 (0.52)	-0.71 (-1.93, 0.51)	0.2567		
	CYCLE45_DAY1		-1.50 (0.35)		-0.77 (0.55)	-0.74 (-2.00, 0.53)	0.2562		
	CYCLE47_DAY1		-1.56 (0.36)		-0.80 (0.57)	-0.76 (-2.08, 0.55)	0.2559		
	CYCLE49_DAY1		-1.61 (0.38)		-0.82 (0.59)	-0.79 (-2.16, 0.57)	0.2558		
	CYCLE51_DAY1		-1.67 (0.39)		-0.85 (0.61)	-0.82 (-2.24, 0.59)	0.2558		
	CYCLE53_DAY1		-1.72 (0.40)		-0.87 (0.63)	-0.85 (-2.31, 0.62)	0.2558		
	OVERALL	436	-0.73 (0.19)	217	-0.40 (0.28)	-0.33 (-1.00, 0.34)	0.3315	-0.08 (-0.24, 0.08)	0.3283

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	311 (70.8)	153 (70.2)
Number of censored subjects, n (%)	128 (29.2)	65 (29.8)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	34.2 (29.6, 38.9)	31.2 (24.7, 37.8)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	26.2 (21.7, 30.9)	22.5 (16.2, 29.5)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	21.9 (17.4, 26.7)	20.8 (14.2, 28.1)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	0.0 (0.0, 0.0)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	0.0 (0.0, 0.0)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	0.0 (0.0, 0.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.1 (1.0, 1.8)	1.0 (1.0, 1.8)
Median (95% CI)	4.1 (3.7, 5.6)	3.7 (2.0, 5.6)
75%-ile (95% CI)	25.1 (17.5, NE)	18.8 (11.1, 46.7)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.92 (0.76, 1.12)	
p-value [5]	0.4381	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.92 (0.76, 1.12)	
p-value [5]	0.4432	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	203 (46.2)	87 (39.9)
Number of censored subjects, n (%)	236 (53.8)	131 (60.1)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	59.4 (54.4, 64.0)	61.6 (54.2, 68.3)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	51.6 (46.2, 56.6)	53.5 (45.2, 61.0)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	45.8 (40.2, 51.3)	48.7 (39.5, 57.3)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	45.0 (33.9, 55.4)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	3.8 (3.7, 5.6)	5.6 (2.1, 7.4)
Median (95% CI)	26.0 (16.9, 37.1)	34.0 (16.6, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.06 (0.83, 1.37)	
p-value [5]	0.6246	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.06 (0.82, 1.36)	
p-value [5]	0.6422	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Completion Rates for Social/Family Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Social/Family Well-Being Score	BASELINE	444	437 (98.4)	222	219 (98.6)
	CYCLE2_DAY1	436	424 (97.2)	218	213 (97.7)
	CYCLE3_DAY1	428	414 (96.7)	207	204 (98.6)
	CYCLE5_DAY1	397	389 (98.0)	175	172 (98.3)
	CYCLE7_DAY1	367	358 (97.5)	158	153 (96.8)
	CYCLE9_DAY1	359	348 (96.9)	149	144 (96.6)
	CYCLE11_DAY1	329	317 (96.4)	136	133 (97.8)
	CYCLE13_DAY1	291	279 (95.9)	124	118 (95.2)
	CYCLE15_DAY1	282	273 (96.8)	116	111 (95.7)
	CYCLE17_DAY1	261	250 (95.8)	102	97 (95.1)
	CYCLE19_DAY1	240	234 (97.5)	91	87 (95.6)
	CYCLE21_DAY1	230	222 (96.5)	85	83 (97.6)
	CYCLE23_DAY1	215	205 (95.3)	79	76 (96.2)
	CYCLE25_DAY1	205	196 (95.6)	70	69 (98.6)
	CYCLE27_DAY1	191	185 (96.9)	65	63 (96.9)
	CYCLE29_DAY1	173	166 (96.0)	62	61 (98.4)
	CYCLE31_DAY1	166	160 (96.4)	54	53 (98.1)
	CYCLE33_DAY1	158	154 (97.5)	52	49 (94.2)
	CYCLE35_DAY1	142	140 (98.6)	44	42 (95.5)
	CYCLE37_DAY1	123	119 (96.7)	40	40 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	102	99 (97.1)	37	37 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	67	66 (98.5)	25	25 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	41	39 (95.1)	16	16 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	21	19 (90.5)	8	8 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	10	9 (90.0)	5	5 (100.0)
	CYCLE49_DAY1	4	3 (75.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	287	240 (83.6)	183	158 (86.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Social/Family Well-Being Score	BASELINE	435	21.8 (5.91)	0	-	216	22.2 (5.59)	0	-
	CYCLE2_DAY1	421	21.7 (5.93)	418	-0.0 (4.60)	212	21.8 (5.33)	210	-0.5 (4.52)
	CYCLE3_DAY1	411	21.6 (5.70)	408	-0.3 (4.96)	203	21.3 (6.18)	202	-1.0 (4.99)
	CYCLE5_DAY1	386	21.5 (5.61)	383	-0.4 (4.88)	171	21.9 (5.54)	169	-0.2 (4.90)
	CYCLE7_DAY1	356	21.9 (5.34)	353	-0.1 (5.30)	152	21.4 (5.83)	150	-0.5 (4.88)
	CYCLE9_DAY1	345	21.4 (5.58)	342	-0.5 (4.96)	143	21.4 (5.50)	142	-0.6 (5.29)
	CYCLE11_DAY1	315	21.5 (5.66)	313	-0.4 (5.05)	132	21.2 (5.83)	131	-0.7 (5.40)
	CYCLE13_DAY1	276	21.4 (5.94)	274	-0.4 (5.24)	117	21.3 (5.79)	116	-0.5 (5.76)
	CYCLE15_DAY1	271	21.4 (5.79)	269	-0.6 (4.92)	110	21.2 (5.73)	109	-0.5 (6.19)
	CYCLE17_DAY1	247	21.2 (5.92)	244	-0.9 (5.04)	96	20.7 (5.97)	96	-1.0 (5.52)
	CYCLE19_DAY1	231	21.2 (5.86)	228	-1.1 (4.47)	87	20.8 (6.17)	87	-1.2 (5.52)
	CYCLE21_DAY1	219	21.5 (6.01)	217	-0.8 (4.84)	82	21.2 (5.92)	82	-0.3 (5.96)
	CYCLE23_DAY1	202	21.0 (6.15)	199	-1.2 (5.08)	75	20.5 (6.33)	75	-1.2 (6.21)
	CYCLE25_DAY1	193	21.2 (6.09)	190	-1.1 (5.46)	68	21.0 (6.17)	68	-0.7 (6.58)
	CYCLE27_DAY1	183	20.8 (6.11)	180	-1.5 (4.93)	62	20.5 (5.92)	62	-1.1 (6.00)
	CYCLE29_DAY1	163	20.8 (5.88)	160	-1.4 (5.10)	60	21.3 (5.74)	60	-0.6 (6.18)
	CYCLE31_DAY1	157	20.5 (6.06)	155	-1.6 (5.42)	53	20.7 (5.99)	53	-1.2 (6.06)
	CYCLE33_DAY1	152	20.5 (5.92)	150	-1.6 (5.40)	49	20.7 (6.16)	49	-1.5 (6.21)
	CYCLE35_DAY1	138	20.5 (6.37)	137	-1.9 (5.98)	42	20.9 (5.92)	42	-1.5 (5.74)
	CYCLE37_DAY1	117	20.6 (5.67)	116	-1.8 (5.33)	40	20.7 (6.26)	40	-1.7 (5.76)
	CYCLE39_DAY1	97	20.8 (5.88)	96	-1.6 (5.63)	37	21.0 (5.64)	37	-1.8 (5.18)
	CYCLE41_DAY1	64	21.0 (6.20)	63	-1.2 (5.50)	25	22.2 (5.39)	25	-2.2 (3.85)
	CYCLE43_DAY1	39	21.2 (5.86)	39	-0.7 (5.86)	16	23.9 (3.19)	16	-1.5 (3.41)
	CYCLE45_DAY1	19	24.5 (3.27)	19	0.7 (5.26)	8	24.1 (3.38)	8	-1.3 (3.76)
	CYCLE47_DAY1	9	24.2 (3.76)	9	-0.4 (7.04)	5	24.4 (3.58)	5	-1.6 (3.78)
	CYCLE49_DAY1	3	21.6 (4.36)	3	-3.4 (9.08)	2	25.0 (4.24)	2	1.5 (0.71)
	CYCLE51_DAY1	2	19.6 (3.65)	2	-8.4 (3.65)	2	24.4 (3.42)	2	0.9 (0.12)
	CYCLE53_DAY1	2	18.5 (3.54)	2	-9.5 (3.54)	2	25.0 (4.24)	2	1.5 (0.71)
	CYCLE55_DAY1	0	-	0	-	0	-	0	-
	END_OF_TREATMENT	240	21.2 (5.95)	239	-0.8 (5.46)	157	21.4 (5.51)	157	-1.1 (5.51)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=439) N[1]	Palbociclib + Letrozole (N=439) LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=218) N[1]	Placebo + Letrozole (N=218) LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Social/Family Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		-0.21 (0.17)		-0.54 (0.25)	0.33 (-0.26, 0.92)	0.2772		
	CYCLE3_DAY1		-0.25 (0.17)		-0.55 (0.25)	0.30 (-0.29, 0.90)	0.3152		
	CYCLE5_DAY1		-0.33 (0.18)		-0.59 (0.25)	0.25 (-0.34, 0.85)	0.4038		
	CYCLE7_DAY1		-0.41 (0.18)		-0.62 (0.25)	0.20 (-0.40, 0.81)	0.5078		
	CYCLE9_DAY1		-0.49 (0.18)		-0.65 (0.26)	0.16 (-0.46, 0.77)	0.6233		
	CYCLE11_DAY1		-0.57 (0.19)		-0.68 (0.27)	0.11 (-0.53, 0.74)	0.7451		
	CYCLE13_DAY1		-0.66 (0.19)		-0.71 (0.28)	0.06 (-0.60, 0.72)	0.8673		
	CYCLE15_DAY1		-0.74 (0.20)		-0.74 (0.29)	0.01 (-0.68, 0.69)	0.9848		
	CYCLE17_DAY1		-0.82 (0.20)		-0.78 (0.30)	-0.04 (-0.76, 0.67)	0.9061		
	CYCLE19_DAY1		-0.90 (0.21)		-0.81 (0.31)	-0.09 (-0.84, 0.65)	0.8077		
	CYCLE21_DAY1		-0.98 (0.22)		-0.84 (0.33)	-0.14 (-0.92, 0.64)	0.7206		
	CYCLE23_DAY1		-1.06 (0.23)		-0.87 (0.35)	-0.19 (-1.01, 0.62)	0.6447		
	CYCLE25_DAY1		-1.14 (0.24)		-0.90 (0.36)	-0.24 (-1.09, 0.61)	0.5791		
	CYCLE27_DAY1		-1.22 (0.25)		-0.93 (0.38)	-0.29 (-1.18, 0.60)	0.5228		
	CYCLE29_DAY1		-1.30 (0.26)		-0.96 (0.40)	-0.34 (-1.27, 0.59)	0.4745		
	CYCLE31_DAY1		-1.39 (0.27)		-1.00 (0.42)	-0.39 (-1.36, 0.58)	0.4331		
	CYCLE33_DAY1		-1.47 (0.28)		-1.03 (0.43)	-0.44 (-1.46, 0.58)	0.3976		
	CYCLE35_DAY1		-1.55 (0.30)		-1.06 (0.45)	-0.49 (-1.55, 0.57)	0.3670		
	CYCLE37_DAY1		-1.63 (0.31)		-1.09 (0.47)	-0.54 (-1.65, 0.57)	0.3406		
	CYCLE39_DAY1		-1.71 (0.32)		-1.12 (0.49)	-0.59 (-1.74, 0.57)	0.3177		
	CYCLE41_DAY1		-1.79 (0.33)		-1.15 (0.51)	-0.64 (-1.84, 0.56)	0.2977		
	CYCLE43_DAY1		-1.87 (0.34)		-1.19 (0.54)	-0.69 (-1.93, 0.56)	0.2802		
	CYCLE45_DAY1		-1.95 (0.36)		-1.22 (0.56)	-0.74 (-2.03, 0.56)	0.2648		
	CYCLE47_DAY1		-2.04 (0.37)		-1.25 (0.58)	-0.79 (-2.13, 0.56)	0.2512		
	CYCLE49_DAY1		-2.12 (0.38)		-1.28 (0.60)	-0.84 (-2.23, 0.56)	0.2391		
	CYCLE51_DAY1		-2.20 (0.39)		-1.31 (0.62)	-0.89 (-2.33, 0.56)	0.2283		
	CYCLE53_DAY1		-2.28 (0.41)		-1.34 (0.64)	-0.93 (-2.42, 0.55)	0.2187		
	OVERALL	435	-0.80 (0.20)	216	-0.77 (0.30)	-0.03 (-0.74, 0.67)	0.9310	-0.01 (-0.17, 0.16)	0.9304

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	294 (67.0)	141 (64.7)
Number of censored subjects, n (%)	145 (33.0)	77 (35.3)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	34.4 (29.7, 39.1)	34.1 (27.3, 41.0)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	29.0 (24.3, 33.9)	27.8 (20.8, 35.2)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	23.0 (18.2, 28.3)	21.6 (13.0, 31.8)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.2 (1.0, 1.8)	1.0 (1.0, 1.2)
Median (95% CI)	5.5 (3.7, 6.2)	3.7 (1.9, 5.5)
75%-ile (95% CI)	33.8 (21.7, NE)	35.3 (14.8, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.87 (0.71, 1.06)	
p-value [5]	0.1964	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.87 (0.71, 1.07)	
p-value [5]	0.2046	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	191 (43.5)	90 (41.3)
Number of censored subjects, n (%)	248 (56.5)	128 (58.7)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	61.5 (56.5, 66.2)	57.3 (49.5, 64.3)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	53.4 (48.0, 58.5)	50.7 (42.2, 58.6)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	46.4 (40.4, 52.1)	43.0 (32.7, 53.0)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	43.0 (32.7, 53.0)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	4.1 (3.7, 5.8)	3.7 (1.9, 5.6)
Median (95% CI)	31.3 (18.8, NE)	24.2 (11.3, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.90 (0.70, 1.16)	
p-value [5]	0.4322	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.90 (0.70, 1.15)	
p-value [5]	0.4079	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Completion Rates for TOI Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
TOI Score	BASELINE	444	432 (97.3)	222	217 (97.7)
	CYCLE2_DAY1	436	418 (95.9)	218	208 (95.4)
	CYCLE3_DAY1	428	411 (96.0)	207	200 (96.6)
	CYCLE5_DAY1	397	388 (97.7)	175	168 (96.0)
	CYCLE7_DAY1	367	360 (98.1)	158	150 (94.9)
	CYCLE9_DAY1	359	349 (97.2)	149	142 (95.3)
	CYCLE11_DAY1	329	320 (97.3)	136	129 (94.9)
	CYCLE13_DAY1	291	281 (96.6)	124	119 (96.0)
	CYCLE15_DAY1	282	276 (97.9)	116	110 (94.8)
	CYCLE17_DAY1	261	252 (96.6)	102	98 (96.1)
	CYCLE19_DAY1	240	232 (96.7)	91	88 (96.7)
	CYCLE21_DAY1	230	221 (96.1)	85	81 (95.3)
	CYCLE23_DAY1	215	203 (94.4)	79	75 (94.9)
	CYCLE25_DAY1	205	198 (96.6)	70	68 (97.1)
	CYCLE27_DAY1	191	187 (97.9)	65	62 (95.4)
	CYCLE29_DAY1	173	165 (95.4)	62	58 (93.5)
	CYCLE31_DAY1	166	161 (97.0)	54	53 (98.1)
	CYCLE33_DAY1	158	153 (96.8)	52	50 (96.2)
	CYCLE35_DAY1	142	141 (99.3)	44	42 (95.5)
	CYCLE37_DAY1	123	120 (97.6)	40	40 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	102	99 (97.1)	37	36 (97.3)
	CYCLE41_DAY1	67	67 (100.0)	25	24 (96.0)
	CYCLE43_DAY1	41	40 (97.6)	16	15 (93.8)
	CYCLE45_DAY1	21	20 (95.2)	8	8 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	10	10 (100.0)	5	5 (100.0)
	CYCLE49_DAY1	4	4 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	287	237 (82.6)	183	157 (85.8)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for TOI Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
TOI Score	BASELINE	430	63.4 (13.62)	0	-	214	64.3 (13.25)	0	-
	CYCLE2_DAY1	415	64.2 (13.42)	410	0.8 (8.75)	207	64.7 (13.23)	204	0.4 (8.70)
	CYCLE3_DAY1	408	64.6 (13.95)	401	1.0 (9.83)	199	65.6 (13.07)	196	1.0 (8.68)
	CYCLE5_DAY1	385	65.0 (13.92)	379	1.1 (10.29)	167	67.3 (12.64)	165	2.3 (9.70)
	CYCLE7_DAY1	358	65.6 (13.61)	351	1.4 (10.46)	149	66.9 (13.07)	147	2.1 (10.16)
	CYCLE9_DAY1	346	65.4 (13.40)	339	1.0 (10.16)	141	67.7 (12.56)	139	2.2 (10.47)
	CYCLE11_DAY1	318	66.2 (13.79)	311	1.3 (10.88)	128	67.8 (13.36)	125	2.4 (10.76)
	CYCLE13_DAY1	278	65.9 (14.44)	272	0.9 (12.22)	118	68.3 (13.20)	116	2.4 (10.88)
	CYCLE15_DAY1	274	66.6 (14.08)	269	1.1 (11.30)	109	68.9 (13.07)	108	2.9 (11.18)
	CYCLE17_DAY1	249	65.8 (14.43)	243	0.1 (11.72)	97	70.0 (12.09)	96	3.4 (10.59)
	CYCLE19_DAY1	229	66.3 (14.58)	224	0.9 (12.06)	88	70.1 (12.42)	87	3.2 (10.41)
	CYCLE21_DAY1	218	67.0 (13.99)	214	0.9 (12.04)	80	70.2 (12.47)	79	1.8 (9.03)
	CYCLE23_DAY1	200	66.9 (14.13)	196	1.4 (11.52)	74	69.1 (13.27)	73	0.6 (9.38)
	CYCLE25_DAY1	195	66.3 (13.80)	191	0.9 (11.33)	67	69.3 (14.01)	66	1.4 (10.27)
	CYCLE27_DAY1	185	65.7 (14.56)	181	0.2 (11.44)	61	68.3 (15.14)	60	0.3 (10.84)
	CYCLE29_DAY1	162	66.1 (14.59)	160	0.6 (12.10)	57	69.2 (14.20)	56	0.6 (9.83)
	CYCLE31_DAY1	158	65.5 (15.20)	155	0.3 (12.48)	53	68.0 (13.47)	52	0.1 (9.45)
	CYCLE33_DAY1	151	65.5 (15.09)	148	0.1 (12.29)	50	67.9 (14.00)	49	-0.1 (10.26)
	CYCLE35_DAY1	139	66.1 (13.56)	137	0.5 (12.02)	42	68.0 (14.36)	41	0.6 (10.33)
	CYCLE37_DAY1	118	66.7 (13.98)	116	0.9 (13.06)	40	66.6 (15.36)	39	-1.3 (11.04)
	CYCLE39_DAY1	97	66.3 (13.32)	96	0.3 (12.90)	36	69.4 (14.15)	35	-0.4 (10.80)
	CYCLE41_DAY1	65	65.0 (14.12)	64	-0.7 (14.58)	24	68.8 (13.60)	24	-1.5 (11.72)
	CYCLE43_DAY1	40	66.4 (13.51)	40	0.7 (16.32)	15	72.7 (12.31)	15	0.9 (10.81)
	CYCLE45_DAY1	20	69.6 (15.08)	20	0.5 (19.13)	8	78.7 (10.03)	8	5.0 (6.80)
	CYCLE47_DAY1	10	65.8 (14.72)	10	0.4 (24.54)	5	82.4 (5.13)	5	4.8 (8.70)
	CYCLE49_DAY1	4	67.9 (13.64)	4	11.7 (35.39)	2	85.5 (4.95)	2	8.5 (14.85)
	CYCLE51_DAY1	2	52.5 (12.02)	2	-24.1 (21.30)	2	85.0 (2.83)	2	8.0 (12.73)
	CYCLE53_DAY1	2	53.0 (8.49)	2	-23.6 (17.77)	2	85.5 (4.95)	2	8.5 (14.85)
	CYCLE55_DAY1	0	-	0	-	0	-	0	-
	END_OF_TREATMENT	237	60.6 (16.02)	234	-3.1 (12.21)	156	62.5 (15.46)	155	-0.8 (12.62)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for TOI Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)		Placebo + Letrozole (N=218)		Difference of		
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2] p-Value
TOI Score	CYCLE2_DAY1		0.59 (0.39)		0.90 (0.55)	-0.31 (-1.62, 1.00)	0.6452	
	CYCLE3_DAY1		0.51 (0.39)		0.87 (0.55)	-0.35 (-1.67, 0.97)	0.5991	
	CYCLE5_DAY1		0.36 (0.40)		0.81 (0.56)	-0.44 (-1.79, 0.90)	0.5162	
	CYCLE7_DAY1		0.21 (0.41)		0.75 (0.58)	-0.54 (-1.92, 0.85)	0.4470	
	CYCLE9_DAY1		0.06 (0.42)		0.69 (0.60)	-0.63 (-2.06, 0.81)	0.3910	
	CYCLE11_DAY1		-0.09 (0.44)		0.63 (0.63)	-0.72 (-2.21, 0.78)	0.3466	
	CYCLE13_DAY1		-0.24 (0.46)		0.57 (0.66)	-0.81 (-2.38, 0.76)	0.3120	
	CYCLE15_DAY1		-0.39 (0.48)		0.51 (0.69)	-0.90 (-2.55, 0.75)	0.2850	
	CYCLE17_DAY1		-0.54 (0.50)		0.45 (0.73)	-0.99 (-2.73, 0.75)	0.2641	
	CYCLE19_DAY1		-0.69 (0.53)		0.39 (0.78)	-1.08 (-2.92, 0.75)	0.2479	
	CYCLE21_DAY1		-0.84 (0.55)		0.33 (0.82)	-1.17 (-3.11, 0.76)	0.2352	
	CYCLE23_DAY1		-0.99 (0.58)		0.28 (0.87)	-1.26 (-3.31, 0.78)	0.2253	
	CYCLE25_DAY1		-1.14 (0.61)		0.22 (0.92)	-1.36 (-3.51, 0.80)	0.2174	
	CYCLE27_DAY1		-1.29 (0.64)		0.16 (0.96)	-1.45 (-3.71, 0.82)	0.2112	
	CYCLE29_DAY1		-1.44 (0.67)		0.10 (1.02)	-1.54 (-3.92, 0.85)	0.2063	
	CYCLE31_DAY1		-1.59 (0.70)		0.04 (1.07)	-1.63 (-4.13, 0.88)	0.2023	
	CYCLE33_DAY1		-1.74 (0.73)		-0.02 (1.12)	-1.72 (-4.34, 0.91)	0.1992	
	CYCLE35_DAY1		-1.89 (0.77)		-0.08 (1.17)	-1.81 (-4.56, 0.94)	0.1966	
	CYCLE37_DAY1		-2.04 (0.80)		-0.14 (1.23)	-1.90 (-4.77, 0.97)	0.1946	
	CYCLE39_DAY1		-2.19 (0.83)		-0.20 (1.28)	-1.99 (-4.99, 1.01)	0.1929	
	CYCLE41_DAY1		-2.34 (0.87)		-0.26 (1.34)	-2.08 (-5.21, 1.04)	0.1916	
	CYCLE43_DAY1		-2.49 (0.90)		-0.32 (1.40)	-2.17 (-5.43, 1.08)	0.1905	
	CYCLE45_DAY1		-2.64 (0.94)		-0.38 (1.45)	-2.27 (-5.65, 1.12)	0.1897	
	CYCLE47_DAY1		-2.79 (0.97)		-0.44 (1.51)	-2.36 (-5.87, 1.16)	0.1890	
	CYCLE49_DAY1		-2.94 (1.01)		-0.50 (1.57)	-2.45 (-6.09, 1.20)	0.1885	
	CYCLE51_DAY1		-3.09 (1.04)		-0.55 (1.62)	-2.54 (-6.32, 1.24)	0.1881	
	CYCLE53_DAY1		-3.24 (1.08)		-0.61 (1.68)	-2.63 (-6.54, 1.28)	0.1878	
	OVERALL	430	-0.51 (0.50)	214	0.47 (0.73)	-0.97 (-2.69, 0.75)	0.2680	-0.09 (-0.26, 0.07) 0.2645

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	275 (62.6)	131 (60.1)
Number of censored subjects, n (%)	164 (37.4)	87 (39.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	43.1 (38.2, 47.8)	42.2 (34.9, 49.2)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	33.9 (29.0, 38.9)	33.2 (25.6, 40.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	28.2 (23.2, 33.5)	23.6 (15.2, 33.1)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.2, 1.9)	1.1 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	7.4 (5.6, 11.0)	9.2 (3.7, 11.3)
75%-ile (95% CI)	NE (32.7, NE)	35.3 (24.3, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.77, 1.18)	
p-value [5]	0.7103	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.77, 1.17)	
p-value [5]	0.6934	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	122 (27.8)	52 (23.9)
Number of censored subjects, n (%)	317 (72.2)	166 (76.1)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	77.8 (73.3, 81.7)	78.5 (71.7, 83.9)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	70.3 (65.0, 74.9)	73.5 (65.7, 79.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	63.8 (57.9, 69.1)	61.7 (50.0, 71.5)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	57.9 (44.4, 69.1)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	16.9 (11.5, 23.5)	18.9 (7.5, 31.8)
Median (95% CI)	NE (40.5, NE)	NE (37.2, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.73, 1.39)	
p-value [5]	0.9749	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.73, 1.39)	
p-value [5]	0.9741	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Completion Rates for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	BASELINE	444	436 (98.2)	222	219 (98.6)
	CYCLE2_DAY1	436	421 (96.6)	218	210 (96.3)
	CYCLE3_DAY1	428	415 (97.0)	207	200 (96.6)
	CYCLE5_DAY1	397	390 (98.2)	175	169 (96.6)
	CYCLE7_DAY1	367	362 (98.6)	158	150 (94.9)
	CYCLE9_DAY1	359	351 (97.8)	149	142 (95.3)
	CYCLE11_DAY1	329	323 (98.2)	136	130 (95.6)
	CYCLE13_DAY1	291	282 (96.9)	124	119 (96.0)
	CYCLE15_DAY1	282	277 (98.2)	116	110 (94.8)
	CYCLE17_DAY1	261	253 (96.9)	102	98 (96.1)
	CYCLE19_DAY1	240	233 (97.1)	91	88 (96.7)
	CYCLE21_DAY1	230	223 (97.0)	85	81 (95.3)
	CYCLE23_DAY1	215	205 (95.3)	79	75 (94.9)
	CYCLE25_DAY1	205	198 (96.6)	70	68 (97.1)
	CYCLE27_DAY1	191	187 (97.9)	65	62 (95.4)
	CYCLE29_DAY1	173	167 (96.5)	62	61 (98.4)
	CYCLE31_DAY1	166	161 (97.0)	54	53 (98.1)
	CYCLE33_DAY1	158	154 (97.5)	52	50 (96.2)
	CYCLE35_DAY1	142	141 (99.3)	44	42 (95.5)
	CYCLE37_DAY1	123	120 (97.6)	40	40 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	102	99 (97.1)	37	36 (97.3)
	CYCLE41_DAY1	67	67 (100.0)	25	24 (96.0)
	CYCLE43_DAY1	41	40 (97.6)	16	16 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	21	20 (95.2)	8	8 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	10	10 (100.0)	5	5 (100.0)
	CYCLE49_DAY1	4	4 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	287	238 (82.9)	183	158 (86.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	BASELINE	434	24.0 (5.62)	0	-	216	24.2 (5.46)	0	-
	CYCLE2_DAY1	418	24.8 (5.52)	415	0.9 (3.98)	209	25.1 (5.48)	207	0.9 (3.94)
	CYCLE3_DAY1	412	24.8 (5.77)	408	0.7 (4.30)	199	25.4 (5.48)	198	1.2 (4.11)
	CYCLE5_DAY1	387	24.7 (5.76)	383	0.6 (4.56)	168	25.7 (5.56)	167	1.2 (4.60)
	CYCLE7_DAY1	360	24.7 (5.82)	356	0.4 (5.07)	149	25.5 (5.45)	148	0.9 (4.36)
	CYCLE9_DAY1	348	24.6 (5.99)	344	0.3 (4.89)	141	25.7 (5.25)	140	1.0 (4.12)
	CYCLE11_DAY1	321	24.7 (6.00)	317	0.3 (4.87)	129	25.7 (5.28)	128	1.1 (4.27)
	CYCLE13_DAY1	279	24.5 (6.22)	276	0.2 (5.27)	118	26.2 (5.17)	117	1.4 (4.76)
	CYCLE15_DAY1	275	24.5 (6.09)	272	0.0 (5.15)	109	26.1 (5.48)	108	1.4 (4.96)
	CYCLE17_DAY1	250	24.2 (6.10)	247	-0.2 (5.29)	97	26.8 (5.26)	97	1.8 (4.68)
	CYCLE19_DAY1	230	24.4 (6.26)	227	0.1 (5.26)	88	26.8 (4.66)	88	1.5 (4.62)
	CYCLE21_DAY1	220	24.6 (6.22)	218	0.2 (5.32)	80	26.9 (4.89)	80	1.2 (4.51)
	CYCLE23_DAY1	202	24.7 (6.25)	199	0.5 (5.38)	74	27.1 (5.16)	74	1.5 (4.74)
	CYCLE25_DAY1	195	24.2 (6.07)	193	0.3 (5.11)	67	26.7 (4.95)	67	1.0 (4.70)
	CYCLE27_DAY1	185	24.2 (6.11)	183	0.0 (5.48)	61	26.6 (5.59)	61	1.0 (4.96)
	CYCLE29_DAY1	164	24.2 (6.15)	162	0.1 (5.58)	60	26.7 (5.43)	60	1.0 (4.70)
	CYCLE31_DAY1	158	24.3 (6.31)	156	0.2 (5.63)	53	26.6 (5.38)	53	0.9 (4.67)
	CYCLE33_DAY1	152	24.1 (6.26)	150	-0.0 (5.62)	50	26.2 (5.46)	50	0.6 (4.70)
	CYCLE35_DAY1	139	24.4 (5.83)	138	0.3 (5.18)	42	26.1 (5.95)	42	0.8 (5.26)
	CYCLE37_DAY1	118	24.6 (6.16)	117	0.4 (5.77)	40	26.2 (5.85)	40	0.8 (4.48)
	CYCLE39_DAY1	97	24.4 (6.07)	96	0.4 (5.84)	36	26.8 (5.57)	36	1.0 (4.94)
	CYCLE41_DAY1	65	23.9 (6.39)	64	-0.2 (6.40)	24	27.0 (5.10)	24	0.8 (4.12)
	CYCLE43_DAY1	40	24.5 (5.96)	40	0.5 (7.07)	16	28.6 (4.12)	16	1.3 (4.09)
	CYCLE45_DAY1	20	25.7 (7.09)	20	0.5 (8.80)	8	30.2 (3.52)	8	2.7 (3.52)
	CYCLE47_DAY1	10	25.0 (7.74)	10	1.3 (10.46)	5	30.6 (1.52)	5	1.2 (4.71)
	CYCLE49_DAY1	4	25.8 (8.62)	4	4.4 (15.13)	2	32.0 (1.41)	2	1.0 (2.83)
	CYCLE51_DAY1	2	17.5 (3.54)	2	-9.6 (5.04)	2	32.5 (0.71)	2	1.5 (0.71)
	CYCLE53_DAY1	2	17.5 (2.12)	2	-9.6 (3.62)	2	32.5 (0.71)	2	1.5 (2.12)
	CYCLE55_DAY1	0	-	0	-	0	-	0	-
	END_OF_TREATMENT	238	23.6 (6.29)	236	-0.8 (5.33)	157	24.2 (5.98)	157	0.3 (5.22)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)		Placebo + Letrozole (N=218)				
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2] p-Value
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	CYCLE2_DAY1		0.53 (0.16)		0.96 (0.23)	-0.43 (-0.99, 0.13)	0.1297	
	CYCLE3_DAY1		0.49 (0.16)		0.94 (0.23)	-0.45 (-1.01, 0.11)	0.1171	
	CYCLE5_DAY1		0.43 (0.17)		0.91 (0.24)	-0.48 (-1.05, 0.09)	0.0972	
	CYCLE7_DAY1		0.36 (0.17)		0.88 (0.24)	-0.51 (-1.09, 0.07)	0.0834	
	CYCLE9_DAY1		0.30 (0.17)		0.84 (0.25)	-0.54 (-1.14, 0.05)	0.0741	
	CYCLE11_DAY1		0.24 (0.18)		0.81 (0.26)	-0.58 (-1.19, 0.04)	0.0682	
	CYCLE13_DAY1		0.17 (0.19)		0.78 (0.27)	-0.61 (-1.25, 0.04)	0.0647	
	CYCLE15_DAY1		0.11 (0.19)		0.75 (0.28)	-0.64 (-1.31, 0.03)	0.0631	
	CYCLE17_DAY1		0.04 (0.20)		0.71 (0.30)	-0.67 (-1.38, 0.04)	0.0628	
	CYCLE19_DAY1		-0.02 (0.21)		0.68 (0.31)	-0.70 (-1.45, 0.04)	0.0635	
	CYCLE21_DAY1		-0.09 (0.22)		0.65 (0.33)	-0.73 (-1.52, 0.05)	0.0650	
	CYCLE23_DAY1		-0.15 (0.23)		0.62 (0.35)	-0.77 (-1.59, 0.05)	0.0671	
	CYCLE25_DAY1		-0.22 (0.24)		0.58 (0.37)	-0.80 (-1.66, 0.06)	0.0696	
	CYCLE27_DAY1		-0.28 (0.25)		0.55 (0.39)	-0.83 (-1.74, 0.08)	0.0725	
	CYCLE29_DAY1		-0.34 (0.27)		0.52 (0.41)	-0.86 (-1.81, 0.09)	0.0755	
	CYCLE31_DAY1		-0.41 (0.28)		0.48 (0.43)	-0.89 (-1.89, 0.10)	0.0788	
	CYCLE33_DAY1		-0.47 (0.29)		0.45 (0.45)	-0.93 (-1.97, 0.12)	0.0821	
	CYCLE35_DAY1		-0.54 (0.30)		0.42 (0.47)	-0.96 (-2.05, 0.13)	0.0855	
	CYCLE37_DAY1		-0.60 (0.32)		0.39 (0.49)	-0.99 (-2.13, 0.15)	0.0889	
	CYCLE39_DAY1		-0.67 (0.33)		0.35 (0.51)	-1.02 (-2.21, 0.17)	0.0923	
	CYCLE41_DAY1		-0.73 (0.34)		0.32 (0.53)	-1.05 (-2.29, 0.19)	0.0957	
	CYCLE43_DAY1		-0.80 (0.35)		0.29 (0.55)	-1.08 (-2.37, 0.20)	0.0991	
	CYCLE45_DAY1		-0.86 (0.37)		0.26 (0.58)	-1.12 (-2.46, 0.22)	0.1024	
	CYCLE47_DAY1		-0.93 (0.38)		0.22 (0.60)	-1.15 (-2.54, 0.24)	0.1056	
	CYCLE49_DAY1		-0.99 (0.40)		0.19 (0.62)	-1.18 (-2.62, 0.26)	0.1088	
	CYCLE51_DAY1		-1.05 (0.41)		0.16 (0.64)	-1.21 (-2.71, 0.28)	0.1119	
	CYCLE53_DAY1		-1.12 (0.42)		0.12 (0.67)	-1.24 (-2.79, 0.30)	0.1149	
	OVERALL	434	0.06 (0.20)	216	0.72 (0.30)	-0.66 (-1.36, 0.04)	0.0628	-0.16 (-0.32, 0.01) 0.0606

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	130 (29.6)	51 (23.4)
Number of censored subjects, n (%)	309 (70.4)	167 (76.6)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	73.9 (69.2, 78.0)	80.4 (73.7, 85.5)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	65.9 (60.5, 70.8)	70.1 (61.4, 77.2)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	63.0 (57.1, 68.3)	60.1 (48.5, 69.9)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	60.1 (48.5, 69.9)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	11.6 (7.4, 16.6)	18.6 (11.1, 29.4)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (35.3, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.18 (0.86, 1.64)	
p-value [5]	0.3080	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.18 (0.86, 1.64)	
p-value [5]	0.3084	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=439)	Placebo + Letrozole (N=218)
Number of subjects with events, n (%)	294 (67.0)	122 (56.0)
Number of censored subjects, n (%)	145 (33.0)	96 (44.0)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	38.5 (33.7, 43.3)	45.7 (38.3, 52.7)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	28.4 (23.7, 33.4)	34.3 (26.5, 42.2)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	21.2 (16.5, 26.3)	28.0 (19.2, 37.5)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.8 (1.1, 1.9)	1.9 (1.0, 3.2)
Median (95% CI)	5.6 (3.9, 7.5)	7.5 (5.5, 12.9)
75%-ile (95% CI)	28.3 (21.9, NE)	NE (33.2, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.21 (0.98, 1.49)	
p-value [5]	0.0762	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.20 (0.97, 1.49)	
p-value [5]	0.0770	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Anhang 4-G 1.10.2: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Completion Rates for FACT-B Total Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=169)		Placebo + Letrozole (N=171)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
FACT-B Total Score	BASELINE	169	168 (99.4)	171	171 (100.0)
	CYCLE2_DAY1	166	166 (100.0)	169	169 (100.0)
	CYCLE3_DAY1	164	163 (99.4)	160	160 (100.0)
	CYCLE5_DAY1	143	143 (100.0)	144	144 (100.0)
	CYCLE7_DAY1	133	133 (100.0)	135	135 (100.0)
	CYCLE9_DAY1	129	129 (100.0)	127	127 (100.0)
	CYCLE11_DAY1	118	118 (100.0)	112	112 (100.0)
	CYCLE13_DAY1	109	109 (100.0)	103	103 (100.0)
	CYCLE15_DAY1	105	105 (100.0)	94	94 (100.0)
	CYCLE17_DAY1	99	99 (100.0)	75	74 (98.7)
	CYCLE19_DAY1	91	89 (97.8)	67	66 (98.5)
	CYCLE21_DAY1	88	86 (97.7)	60	59 (98.3)
	CYCLE23_DAY1	77	77 (100.0)	55	55 (100.0)
	CYCLE25_DAY1	73	73 (100.0)	52	51 (98.1)
	CYCLE27_DAY1	66	66 (100.0)	47	47 (100.0)
	CYCLE29_DAY1	61	61 (100.0)	43	43 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	56	55 (98.2)	42	41 (97.6)
	CYCLE33_DAY1	53	53 (100.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE35_DAY1	48	47 (97.9)	37	37 (100.0)
	CYCLE37_DAY1	43	42 (97.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	43	43 (100.0)	33	33 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	43	43 (100.0)	31	31 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	40	40 (100.0)	29	29 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	39	38 (97.4)	27	27 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	37	37 (100.0)	24	22 (91.7)
	CYCLE49_DAY1	36	36 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	30	29 (96.7)	18	18 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	14	14 (100.0)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	126	112 (88.9)	141	125 (88.7)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for FACT-B Total Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FACT-B Total Score	BASELINE	166	107.0 (19.53)	0	-	171	106.7 (17.92)	0	-
	CYCLE2_DAY1	166	108.5 (19.18)	166	1.5 (13.15)	169	108.3 (17.61)	169	1.5 (12.03)
	CYCLE3_DAY1	163	108.7 (20.22)	163	1.3 (14.50)	160	107.9 (18.35)	160	1.0 (14.01)
	CYCLE5_DAY1	143	111.8 (18.74)	143	3.6 (13.21)	144	109.3 (18.92)	144	2.0 (14.83)
	CYCLE7_DAY1	133	111.9 (17.42)	133	3.3 (13.63)	135	110.4 (18.03)	135	2.9 (14.96)
	CYCLE9_DAY1	129	112.1 (18.94)	129	3.4 (14.13)	127	109.8 (19.20)	127	1.8 (16.60)
	CYCLE11_DAY1	118	110.8 (19.69)	118	2.4 (16.14)	112	110.1 (19.79)	112	1.9 (15.82)
	CYCLE13_DAY1	109	110.3 (20.99)	109	2.5 (16.22)	103	109.9 (18.92)	103	1.6 (15.87)
	CYCLE15_DAY1	105	109.6 (19.97)	105	2.0 (15.46)	94	110.2 (19.85)	94	1.5 (17.27)
	CYCLE17_DAY1	99	111.7 (19.32)	99	4.0 (13.12)	74	108.5 (19.17)	74	0.0 (17.74)
	CYCLE19_DAY1	89	111.2 (18.24)	89	2.8 (14.20)	66	107.0 (19.81)	66	-0.3 (19.34)
	CYCLE21_DAY1	86	111.5 (17.43)	86	2.3 (13.90)	59	111.8 (17.76)	59	3.6 (19.14)
	CYCLE23_DAY1	77	111.2 (18.35)	77	2.2 (14.30)	55	108.1 (19.62)	55	0.4 (18.03)
	CYCLE25_DAY1	73	111.3 (18.69)	73	2.3 (15.00)	51	111.9 (17.54)	51	3.9 (17.25)
	CYCLE27_DAY1	66	111.3 (18.51)	66	2.5 (16.68)	47	110.1 (18.10)	47	2.6 (17.96)
	CYCLE29_DAY1	61	109.4 (19.21)	61	0.7 (16.91)	43	108.7 (16.23)	43	1.9 (18.43)
	CYCLE31_DAY1	55	111.8 (19.38)	55	2.7 (15.74)	41	108.5 (18.01)	41	1.4 (17.48)
	CYCLE33_DAY1	53	110.8 (18.90)	53	1.8 (17.04)	37	110.5 (15.07)	37	3.5 (16.93)
	CYCLE35_DAY1	47	109.6 (18.47)	47	1.7 (17.36)	37	110.0 (14.90)	37	3.0 (17.71)
	CYCLE37_DAY1	42	110.3 (18.85)	42	1.6 (19.05)	35	111.2 (17.19)	35	4.6 (17.13)
	CYCLE39_DAY1	43	108.4 (19.09)	43	0.2 (17.81)	33	108.4 (14.56)	33	1.7 (15.81)
	CYCLE41_DAY1	43	107.8 (19.55)	43	-0.4 (17.31)	31	109.9 (15.31)	31	2.4 (15.54)
	CYCLE43_DAY1	40	108.8 (20.42)	40	1.0 (19.69)	29	107.8 (17.86)	29	-0.7 (15.36)
	CYCLE45_DAY1	38	111.4 (18.62)	38	3.8 (18.08)	27	112.1 (18.17)	27	2.5 (19.08)
	CYCLE47_DAY1	37	109.6 (20.10)	37	1.6 (17.81)	22	111.3 (16.15)	22	0.2 (14.77)
	CYCLE49_DAY1	36	111.1 (19.01)	36	2.6 (15.79)	22	111.0 (16.39)	22	3.7 (12.54)
	CYCLE51_DAY1	32	112.4 (20.18)	32	4.0 (17.07)	20	111.4 (18.54)	20	3.4 (16.21)
	CYCLE53_DAY1	29	112.7 (21.89)	29	3.1 (16.12)	18	111.9 (17.20)	18	4.4 (17.61)
	CYCLE55_DAY1	23	109.5 (21.36)	23	4.9 (20.89)	14	110.0 (21.51)	14	-0.3 (16.17)
	CYCLE57_DAY1	18	108.1 (21.06)	18	3.5 (20.79)	11	113.7 (19.62)	11	2.7 (14.13)
	CYCLE59_DAY1	14	113.4 (20.12)	14	8.7 (24.03)	9	111.1 (17.73)	9	1.8 (15.32)
	CYCLE61_DAY1	9	106.9 (19.48)	9	2.6 (23.41)	4	119.4 (20.60)	4	11.3 (15.96)
	CYCLE63_DAY1	6	113.3 (21.74)	6	10.5 (26.35)	2	109.3 (36.30)	2	10.1 (9.78)
	CYCLE65_DAY1	1	97.0 (-)	1	-9.8 (-)	1	137.0 (-)	1	19.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	112	98.8 (20.97)	112	-7.3 (17.52)	125	101.6 (24.45)	125	-5.4 (21.59)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-B Total Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=166) N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
FACT-B Total Score	CYCLE2_DAY1		1.62 (0.90)		1.02 (0.90)	0.60 (-1.90, 3.09)	0.6388		
	CYCLE3_DAY1		1.44 (0.90)		0.85 (0.89)	0.59 (-1.90, 3.08)	0.6415		
	CYCLE5_DAY1		1.09 (0.90)		0.51 (0.90)	0.58 (-1.92, 3.07)	0.6505		
	CYCLE7_DAY1		0.73 (0.92)		0.17 (0.91)	0.56 (-1.98, 3.10)	0.6638		
	CYCLE9_DAY1		0.38 (0.95)		-0.17 (0.94)	0.55 (-2.07, 3.16)	0.6805		
	CYCLE11_DAY1		0.02 (0.98)		-0.51 (0.98)	0.54 (-2.19, 3.26)	0.6996		
	CYCLE13_DAY1		-0.33 (1.03)		-0.85 (1.03)	0.52 (-2.33, 3.38)	0.7199		
	CYCLE15_DAY1		-0.68 (1.08)		-1.19 (1.09)	0.51 (-2.50, 3.52)	0.7405		
	CYCLE17_DAY1		-1.04 (1.14)		-1.53 (1.16)	0.49 (-2.69, 3.68)	0.7606		
	CYCLE19_DAY1		-1.39 (1.20)		-1.87 (1.23)	0.48 (-2.89, 3.85)	0.7799		
	CYCLE21_DAY1		-1.75 (1.27)		-2.21 (1.31)	0.47 (-3.11, 4.05)	0.7980		
	CYCLE23_DAY1		-2.10 (1.35)		-2.56 (1.39)	0.45 (-3.34, 4.25)	0.8148		
	CYCLE25_DAY1		-2.46 (1.42)		-2.90 (1.48)	0.44 (-3.58, 4.46)	0.8302		
	CYCLE27_DAY1		-2.81 (1.50)		-3.24 (1.57)	0.43 (-3.83, 4.68)	0.8444		
	CYCLE29_DAY1		-3.16 (1.58)		-3.58 (1.66)	0.41 (-4.08, 4.91)	0.8573		
	CYCLE31_DAY1		-3.52 (1.67)		-3.92 (1.75)	0.40 (-4.34, 5.14)	0.8691		
	CYCLE33_DAY1		-3.87 (1.75)		-4.26 (1.85)	0.38 (-4.61, 5.38)	0.8799		
	CYCLE35_DAY1		-4.23 (1.84)		-4.60 (1.94)	0.37 (-4.88, 5.62)	0.8898		
	CYCLE37_DAY1		-4.58 (1.93)		-4.94 (2.04)	0.36 (-5.15, 5.87)	0.8988		
	CYCLE39_DAY1		-4.94 (2.02)		-5.28 (2.14)	0.34 (-5.43, 6.12)	0.9071		
	CYCLE41_DAY1		-5.29 (2.11)		-5.62 (2.24)	0.33 (-5.71, 6.37)	0.9147		
	CYCLE43_DAY1		-5.64 (2.20)		-5.96 (2.34)	0.32 (-5.99, 6.63)	0.9217		
	CYCLE45_DAY1		-6.00 (2.30)		-6.30 (2.45)	0.30 (-6.28, 6.88)	0.9281		
	CYCLE47_DAY1		-6.35 (2.39)		-6.64 (2.55)	0.29 (-6.56, 7.14)	0.9341		
	CYCLE49_DAY1		-6.71 (2.48)		-6.98 (2.65)	0.28 (-6.85, 7.40)	0.9396		
	CYCLE51_DAY1		-7.06 (2.58)		-7.32 (2.76)	0.26 (-7.14, 7.66)	0.9447		
	CYCLE53_DAY1		-7.42 (2.67)		-7.66 (2.86)	0.25 (-7.43, 7.93)	0.9495		
	CYCLE55_DAY1		-7.77 (2.77)		-8.00 (2.97)	0.23 (-7.72, 8.19)	0.9540		
	CYCLE57_DAY1		-8.12 (2.87)		-8.34 (3.07)	0.22 (-8.01, 8.46)	0.9581		
	CYCLE59_DAY1		-8.48 (2.96)		-8.69 (3.18)	0.21 (-8.31, 8.72)	0.9620		
	CYCLE61_DAY1		-8.83 (3.06)		-9.03 (3.28)	0.19 (-8.60, 8.99)	0.9656		
	CYCLE63_DAY1		-9.19 (3.16)		-9.37 (3.39)	0.18 (-8.90, 9.26)	0.9691		
	CYCLE65_DAY1		-9.54 (3.25)		-9.71 (3.49)	0.17 (-9.19, 9.53)	0.9723		
	OVERALL	166	-1.51 (1.23)	171	-1.99 (1.26)	0.48 (-2.97, 3.92)	0.7862	0.03 (-0.18, 0.24)	0.7869

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=7
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	116 (69.9)	99 (57.9)
Number of censored subjects, n (%)	50 (30.1)	72 (42.1)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	38.0 (30.3, 45.6)	44.0 (35.9, 51.8)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	26.8 (19.4, 34.6)	36.6 (28.1, 45.2)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	22.6 (15.3, 30.8)	28.4 (19.1, 38.4)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	18.9 (11.6, 27.5)	28.4 (19.1, 38.4)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.0, 1.9)	1.8 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	5.8 (3.7, 9.2)	7.6 (5.6, 12.9)
75%-ile (95% CI)	26.3 (20.3, NE)	NE (27.7, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.17 (0.89, 1.53)	
p-value [5]	0.2383	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.15 (0.88, 1.50)	
p-value [5]	0.2872	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	51 (30.7)	45 (26.3)
Number of censored subjects, n (%)	115 (69.3)	126 (73.7)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	74.7 (66.9, 81.0)	77.1 (69.2, 83.2)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	68.9 (60.2, 76.0)	64.4 (54.2, 72.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	61.0 (50.7, 69.8)	62.0 (50.9, 71.2)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	56.6 (45.1, 66.5)	59.1 (47.2, 69.3)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	56.6 (45.1, 66.5)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	11.3 (8.3, 27.2)	13.9 (9.2, 17.5)
Median (95% CI)	NE (41.3, NE)	NE (38.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.67, 1.49)	
p-value [5]	0.9822	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.67, 1.50)	
p-value [5]	0.9828	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Completion Rates for FACT-G Total Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=169)		Placebo + Letrozole (N=171)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
FACT-G Total Score	BASELINE	169	168 (99.4)	171	171 (100.0)
	CYCLE2_DAY1	166	166 (100.0)	169	169 (100.0)
	CYCLE3_DAY1	164	163 (99.4)	160	160 (100.0)
	CYCLE5_DAY1	143	143 (100.0)	144	144 (100.0)
	CYCLE7_DAY1	133	133 (100.0)	135	135 (100.0)
	CYCLE9_DAY1	129	129 (100.0)	127	127 (100.0)
	CYCLE11_DAY1	118	118 (100.0)	112	112 (100.0)
	CYCLE13_DAY1	109	108 (99.1)	103	103 (100.0)
	CYCLE15_DAY1	105	105 (100.0)	94	94 (100.0)
	CYCLE17_DAY1	99	99 (100.0)	75	74 (98.7)
	CYCLE19_DAY1	91	89 (97.8)	67	66 (98.5)
	CYCLE21_DAY1	88	86 (97.7)	60	59 (98.3)
	CYCLE23_DAY1	77	77 (100.0)	55	55 (100.0)
	CYCLE25_DAY1	73	73 (100.0)	52	51 (98.1)
	CYCLE27_DAY1	66	66 (100.0)	47	47 (100.0)
	CYCLE29_DAY1	61	61 (100.0)	43	43 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	56	55 (98.2)	42	41 (97.6)
	CYCLE33_DAY1	53	53 (100.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE35_DAY1	48	47 (97.9)	37	37 (100.0)
	CYCLE37_DAY1	43	42 (97.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	43	43 (100.0)	33	33 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	43	43 (100.0)	31	31 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	40	40 (100.0)	29	29 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	39	38 (97.4)	27	27 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	37	37 (100.0)	24	22 (91.7)
	CYCLE49_DAY1	36	36 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	30	29 (96.7)	18	18 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	14	14 (100.0)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	126	112 (88.9)	141	125 (88.7)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for FACT-G Total Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FACT-G Total Score	BASELINE	166	82.7 (16.24)	0	-	171	83.0 (14.77)	0	-
	CYCLE2_DAY1	166	83.2 (16.37)	166	0.6 (11.80)	169	83.7 (14.86)	169	0.6 (10.42)
	CYCLE3_DAY1	163	83.5 (17.12)	163	0.5 (12.44)	160	83.1 (15.20)	160	-0.1 (11.91)
	CYCLE5_DAY1	143	86.1 (15.72)	143	2.4 (11.60)	144	84.3 (15.52)	144	0.9 (12.73)
	CYCLE7_DAY1	133	86.7 (14.43)	133	2.7 (12.08)	135	85.6 (14.78)	135	1.9 (12.61)
	CYCLE9_DAY1	129	86.9 (15.53)	129	2.8 (12.49)	127	84.8 (15.69)	127	0.9 (13.68)
	CYCLE11_DAY1	118	85.5 (16.55)	118	1.6 (14.13)	112	85.1 (16.19)	112	1.0 (13.17)
	CYCLE13_DAY1	108	85.0 (17.14)	108	1.6 (13.93)	103	84.8 (15.28)	103	0.5 (13.31)
	CYCLE15_DAY1	105	84.7 (16.28)	105	1.5 (13.72)	94	85.1 (16.25)	94	0.7 (14.19)
	CYCLE17_DAY1	99	86.2 (15.85)	99	3.0 (11.60)	74	83.8 (15.39)	74	-0.6 (14.57)
	CYCLE19_DAY1	89	86.1 (15.20)	89	2.1 (12.35)	66	82.3 (16.21)	66	-1.1 (16.22)
	CYCLE21_DAY1	86	86.5 (14.47)	86	2.0 (12.27)	59	86.5 (14.16)	59	2.3 (15.19)
	CYCLE23_DAY1	77	86.5 (14.21)	77	1.7 (12.57)	55	83.3 (16.02)	55	-0.7 (13.74)
	CYCLE25_DAY1	73	86.3 (14.66)	73	1.6 (12.40)	51	86.4 (14.18)	51	2.1 (13.56)
	CYCLE27_DAY1	66	86.1 (14.62)	66	1.3 (14.37)	47	84.6 (14.17)	47	0.9 (13.84)
	CYCLE29_DAY1	61	85.1 (14.80)	61	0.5 (14.13)	43	84.0 (13.21)	43	0.9 (14.18)
	CYCLE31_DAY1	55	86.6 (15.40)	55	1.6 (14.03)	41	83.2 (14.66)	41	-0.1 (12.80)
	CYCLE33_DAY1	53	85.4 (15.41)	53	0.3 (14.31)	37	85.0 (12.46)	37	1.7 (12.76)
	CYCLE35_DAY1	47	84.8 (15.14)	47	0.5 (15.49)	37	84.8 (12.49)	37	1.4 (13.66)
	CYCLE37_DAY1	42	85.6 (14.51)	42	0.7 (16.22)	35	85.4 (14.58)	35	2.3 (14.07)
	CYCLE39_DAY1	43	83.8 (15.42)	43	-0.8 (15.60)	33	83.4 (11.87)	33	0.3 (12.14)
	CYCLE41_DAY1	43	83.3 (15.30)	43	-1.4 (15.16)	31	84.7 (12.20)	31	0.8 (11.72)
	CYCLE43_DAY1	40	84.1 (15.89)	40	-0.2 (16.48)	29	82.2 (15.73)	29	-2.4 (12.60)
	CYCLE45_DAY1	38	86.4 (14.14)	38	2.3 (15.39)	27	86.3 (14.42)	27	0.5 (14.41)
	CYCLE47_DAY1	37	85.1 (15.28)	37	0.7 (15.92)	22	85.1 (12.96)	22	-1.1 (12.27)
	CYCLE49_DAY1	36	86.4 (14.87)	36	1.8 (13.79)	22	85.5 (13.13)	22	1.6 (9.99)
	CYCLE51_DAY1	32	86.8 (15.53)	32	2.6 (15.04)	20	85.5 (14.67)	20	1.4 (11.90)
	CYCLE53_DAY1	29	87.1 (16.78)	29	2.0 (15.11)	18	85.9 (13.35)	18	2.3 (13.16)
	CYCLE55_DAY1	23	83.9 (17.08)	23	3.6 (18.70)	14	84.9 (17.07)	14	-0.3 (12.87)
	CYCLE57_DAY1	18	83.8 (16.96)	18	2.9 (19.61)	11	87.8 (15.07)	11	1.6 (11.10)
	CYCLE59_DAY1	14	87.4 (17.06)	14	6.7 (23.08)	9	84.8 (15.71)	9	0.4 (12.90)
	CYCLE61_DAY1	9	81.9 (16.58)	9	1.0 (23.52)	4	90.7 (19.42)	4	6.8 (13.14)
	CYCLE63_DAY1	6	87.4 (19.66)	6	7.8 (28.43)	2	82.8 (31.35)	2	6.6 (6.25)
	CYCLE65_DAY1	1	73.0 (-)	1	-8.8 (-)	1	105.0 (-)	1	11.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	112	75.3 (17.76)	112	-6.4 (14.43)	125	77.2 (20.24)	125	-6.0 (18.43)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-G Total Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=166) N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
FACT-G Total Score	CYCLE2_DAY1		0.68 (0.77)		0.19 (0.77)	0.49 (-1.64, 2.62)	0.6530		
	CYCLE3_DAY1		0.56 (0.77)		0.03 (0.76)	0.53 (-1.59, 2.66)	0.6239		
	CYCLE5_DAY1		0.32 (0.77)		-0.29 (0.77)	0.62 (-1.51, 2.75)	0.5706		
	CYCLE7_DAY1		0.09 (0.78)		-0.62 (0.78)	0.70 (-1.46, 2.87)	0.5252		
	CYCLE9_DAY1		-0.15 (0.80)		-0.94 (0.80)	0.79 (-1.44, 3.01)	0.4881		
	CYCLE11_DAY1		-0.39 (0.83)		-1.26 (0.83)	0.87 (-1.44, 3.18)	0.4590		
	CYCLE13_DAY1		-0.63 (0.87)		-1.59 (0.87)	0.96 (-1.46, 3.37)	0.4370		
	CYCLE15_DAY1		-0.87 (0.91)		-1.91 (0.92)	1.04 (-1.49, 3.58)	0.4208		
	CYCLE17_DAY1		-1.11 (0.96)		-2.23 (0.97)	1.13 (-1.55, 3.80)	0.4093		
	CYCLE19_DAY1		-1.34 (1.01)		-2.55 (1.03)	1.21 (-1.62, 4.04)	0.4015		
	CYCLE21_DAY1		-1.58 (1.07)		-2.88 (1.10)	1.30 (-1.70, 4.29)	0.3964		
	CYCLE23_DAY1		-1.82 (1.12)		-3.20 (1.16)	1.38 (-1.79, 4.55)	0.3933		
	CYCLE25_DAY1		-2.06 (1.19)		-3.52 (1.23)	1.47 (-1.89, 4.82)	0.3918		
	CYCLE27_DAY1		-2.30 (1.25)		-3.85 (1.31)	1.55 (-2.00, 5.10)	0.3913		
	CYCLE29_DAY1		-2.53 (1.32)		-4.17 (1.38)	1.64 (-2.11, 5.38)	0.3917		
	CYCLE31_DAY1		-2.77 (1.39)		-4.49 (1.46)	1.72 (-2.23, 5.67)	0.3926		
	CYCLE33_DAY1		-3.01 (1.46)		-4.82 (1.54)	1.81 (-2.35, 5.96)	0.3940		
	CYCLE35_DAY1		-3.25 (1.53)		-5.14 (1.62)	1.89 (-2.47, 6.25)	0.3956		
	CYCLE37_DAY1		-3.49 (1.60)		-5.46 (1.70)	1.98 (-2.60, 6.55)	0.3974		
	CYCLE39_DAY1		-3.72 (1.68)		-5.79 (1.78)	2.06 (-2.73, 6.85)	0.3993		
	CYCLE41_DAY1		-3.96 (1.75)		-6.11 (1.86)	2.15 (-2.87, 7.16)	0.4013		
	CYCLE43_DAY1		-4.20 (1.83)		-6.43 (1.95)	2.23 (-3.00, 7.46)	0.4033		
	CYCLE45_DAY1		-4.44 (1.90)		-6.75 (2.03)	2.32 (-3.14, 7.77)	0.4053		
	CYCLE47_DAY1		-4.68 (1.98)		-7.08 (2.12)	2.40 (-3.28, 8.08)	0.4073		
	CYCLE49_DAY1		-4.92 (2.06)		-7.40 (2.20)	2.49 (-3.42, 8.39)	0.4093		
	CYCLE51_DAY1		-5.15 (2.13)		-7.72 (2.29)	2.57 (-3.56, 8.70)	0.4112		
	CYCLE53_DAY1		-5.39 (2.21)		-8.05 (2.37)	2.66 (-3.70, 9.02)	0.4131		
	CYCLE55_DAY1		-5.63 (2.29)		-8.37 (2.46)	2.74 (-3.85, 9.33)	0.4149		
	CYCLE57_DAY1		-5.87 (2.37)		-8.69 (2.55)	2.83 (-3.99, 9.64)	0.4167		
	CYCLE59_DAY1		-6.11 (2.45)		-9.02 (2.63)	2.91 (-4.14, 9.96)	0.4184		
	CYCLE61_DAY1		-6.34 (2.53)		-9.34 (2.72)	3.00 (-4.29, 10.28)	0.4201		
	CYCLE63_DAY1		-6.58 (2.61)		-9.66 (2.81)	3.08 (-4.43, 10.59)	0.4217		
	CYCLE65_DAY1		-6.82 (2.69)		-9.99 (2.90)	3.16 (-4.58, 10.91)	0.4232		
	OVERALL	166	-1.42 (1.03)	171	-2.67 (1.05)	1.24 (-1.65, 4.13)	0.3995	0.09 (-0.12, 0.31)	0.4011

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	124 (74.7)	116 (67.8)
Number of censored subjects, n (%)	42 (25.3)	55 (32.2)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	30.0 (22.9, 37.4)	35.2 (27.7, 42.8)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	23.6 (16.9, 31.0)	29.6 (21.9, 37.6)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	17.8 (11.1, 25.8)	18.0 (10.2, 27.6)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	16.0 (9.4, 24.2)	18.0 (10.2, 27.6)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	16.0 (9.4, 24.2)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	0.0 (0.0, 0.0)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.0 (1.0, 1.9)	1.0 (1.0, 1.8)
Median (95% CI)	3.8 (2.0, 5.8)	3.7 (1.9, 7.4)
75%-ile (95% CI)	20.6 (11.1, 39.5)	27.7 (12.9, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.02 (0.79, 1.31)	
p-value [5]	0.8855	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.01 (0.78, 1.30)	
p-value [5]	0.9423	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	59 (35.5)	56 (32.7)
Number of censored subjects, n (%)	107 (64.5)	115 (67.3)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	70.9 (62.9, 77.6)	72.4 (64.3, 79.0)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	61.6 (52.6, 69.3)	55.0 (44.4, 64.5)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	57.0 (47.1, 65.6)	55.0 (44.4, 64.5)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	52.2 (41.1, 62.1)	52.4 (41.1, 62.6)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	52.2 (41.1, 62.1)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	9.9 (5.7, 14.0)	10.3 (5.6, 14.8)
Median (95% CI)	NE (29.6, NE)	49.8 (17.5, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.93 (0.64, 1.34)	
p-value [5]	0.6830	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.93 (0.64, 1.34)	
p-value [5]	0.6859	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Completion Rates for Emotional Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=169)		Placebo + Letrozole (N=171)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Emotional Well-Being Score	BASELINE	169	168 (99.4)	171	171 (100.0)
	CYCLE2_DAY1	166	166 (100.0)	169	169 (100.0)
	CYCLE3_DAY1	164	163 (99.4)	160	160 (100.0)
	CYCLE5_DAY1	143	143 (100.0)	144	144 (100.0)
	CYCLE7_DAY1	133	133 (100.0)	135	135 (100.0)
	CYCLE9_DAY1	129	129 (100.0)	127	127 (100.0)
	CYCLE11_DAY1	118	118 (100.0)	112	112 (100.0)
	CYCLE13_DAY1	109	109 (100.0)	103	103 (100.0)
	CYCLE15_DAY1	105	105 (100.0)	94	94 (100.0)
	CYCLE17_DAY1	99	99 (100.0)	75	74 (98.7)
	CYCLE19_DAY1	91	89 (97.8)	67	66 (98.5)
	CYCLE21_DAY1	88	86 (97.7)	60	59 (98.3)
	CYCLE23_DAY1	77	77 (100.0)	55	55 (100.0)
	CYCLE25_DAY1	73	73 (100.0)	52	51 (98.1)
	CYCLE27_DAY1	66	66 (100.0)	47	47 (100.0)
	CYCLE29_DAY1	61	61 (100.0)	43	43 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	56	55 (98.2)	42	41 (97.6)
	CYCLE33_DAY1	53	53 (100.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE35_DAY1	48	47 (97.9)	37	37 (100.0)
	CYCLE37_DAY1	43	42 (97.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	43	43 (100.0)	33	33 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	43	43 (100.0)	31	31 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	40	40 (100.0)	29	29 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	39	38 (97.4)	27	27 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	37	37 (100.0)	24	22 (91.7)
	CYCLE49_DAY1	36	36 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	30	29 (96.7)	18	18 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	14	14 (100.0)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	126	112 (88.9)	141	125 (88.7)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Emotional Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Emotional Well-Being Score	BASELINE	166	18.1 (4.43)	0	-	171	17.9 (4.70)	0	-
	CYCLE2_DAY1	166	18.9 (3.93)	166	0.8 (3.76)	169	19.1 (4.48)	169	1.1 (4.07)
	CYCLE3_DAY1	163	19.1 (4.12)	163	1.0 (3.72)	160	18.8 (4.63)	160	0.9 (4.26)
	CYCLE5_DAY1	143	19.7 (3.73)	143	1.4 (3.33)	144	19.4 (4.07)	144	1.5 (4.03)
	CYCLE7_DAY1	133	19.6 (3.68)	133	1.2 (3.64)	135	19.3 (4.33)	135	1.3 (4.32)
	CYCLE9_DAY1	129	19.8 (3.80)	129	1.3 (3.71)	127	19.2 (4.44)	127	1.2 (4.20)
	CYCLE11_DAY1	118	19.3 (4.33)	118	0.9 (3.74)	112	19.3 (4.77)	112	1.1 (4.44)
	CYCLE13_DAY1	109	19.4 (4.54)	109	1.1 (3.81)	103	18.9 (4.35)	103	0.7 (4.07)
	CYCLE15_DAY1	105	19.3 (4.46)	105	1.0 (3.71)	94	19.1 (4.64)	94	0.9 (4.04)
	CYCLE17_DAY1	99	19.3 (4.46)	99	1.1 (4.13)	74	19.0 (4.48)	74	0.9 (4.35)
	CYCLE19_DAY1	89	19.6 (4.22)	89	1.3 (3.87)	66	18.8 (4.76)	66	1.0 (4.44)
	CYCLE21_DAY1	86	19.8 (3.70)	86	1.3 (3.81)	59	19.5 (4.57)	59	1.6 (4.65)
	CYCLE23_DAY1	77	19.5 (4.00)	77	1.1 (3.90)	55	18.8 (5.06)	55	1.2 (4.76)
	CYCLE25_DAY1	73	18.8 (4.49)	73	0.5 (4.87)	51	19.5 (4.23)	51	1.8 (4.42)
	CYCLE27_DAY1	66	19.4 (4.16)	66	1.2 (4.48)	47	19.6 (4.42)	47	1.8 (4.65)
	CYCLE29_DAY1	61	19.5 (3.86)	61	1.5 (4.06)	43	19.3 (3.83)	43	1.7 (4.29)
	CYCLE31_DAY1	55	19.8 (3.42)	55	1.7 (3.94)	41	19.7 (3.64)	41	2.1 (4.01)
	CYCLE33_DAY1	53	19.5 (3.74)	53	1.5 (4.10)	37	19.2 (3.47)	37	1.5 (4.28)
	CYCLE35_DAY1	47	19.2 (3.56)	47	1.4 (4.37)	37	19.9 (3.22)	37	2.1 (4.26)
	CYCLE37_DAY1	42	19.3 (3.91)	42	1.4 (4.42)	35	19.7 (3.73)	35	2.0 (4.60)
	CYCLE39_DAY1	43	19.1 (3.69)	43	1.1 (5.01)	33	19.6 (3.57)	33	1.9 (4.76)
	CYCLE41_DAY1	43	18.9 (4.19)	43	0.9 (4.31)	31	19.3 (3.86)	31	1.3 (4.42)
	CYCLE43_DAY1	40	19.3 (4.33)	40	1.5 (4.78)	29	18.8 (3.80)	29	0.6 (4.90)
	CYCLE45_DAY1	38	19.3 (3.51)	38	1.5 (4.75)	27	20.0 (3.54)	27	1.8 (4.49)
	CYCLE47_DAY1	37	18.8 (4.32)	37	0.8 (4.29)	22	20.2 (3.49)	22	1.5 (3.62)
	CYCLE49_DAY1	36	19.4 (4.11)	36	1.4 (4.14)	22	19.4 (3.45)	22	1.5 (3.47)
	CYCLE51_DAY1	32	19.8 (3.99)	32	1.7 (4.42)	20	19.4 (4.02)	20	1.3 (4.45)
	CYCLE53_DAY1	29	19.8 (4.00)	29	1.4 (3.44)	18	19.6 (3.63)	18	1.4 (3.82)
	CYCLE55_DAY1	23	19.2 (5.00)	23	1.9 (5.24)	14	20.1 (4.07)	14	1.1 (3.47)
	CYCLE57_DAY1	18	18.9 (4.32)	18	1.3 (4.39)	11	20.8 (2.44)	11	1.8 (2.68)
	CYCLE59_DAY1	14	20.1 (3.60)	14	1.9 (3.69)	9	19.6 (2.40)	9	1.0 (3.12)
	CYCLE61_DAY1	9	20.1 (3.14)	9	1.6 (2.74)	4	20.0 (4.08)	4	1.8 (2.75)
	CYCLE63_DAY1	6	20.3 (3.61)	6	1.3 (3.08)	2	18.5 (7.78)	2	0.0 (0.00)
	CYCLE65_DAY1	1	18.0 (-)	1	0.0 (-)	1	24.0 (-)	1	0.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	112	16.7 (4.88)	112	-1.2 (4.50)	125	17.4 (5.45)	125	-0.5 (5.02)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Emotional Well-Being Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=166) N[1]	Palbociclib + Letrozole (N=166) LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) N[1]	Placebo + Letrozole (N=171) LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Emotional Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		0.98 (0.22)		0.93 (0.22)	0.04 (-0.57, 0.66)	0.8855		
	CYCLE3_DAY1		0.95 (0.22)		0.89 (0.22)	0.05 (-0.55, 0.66)	0.8640		
	CYCLE5_DAY1		0.89 (0.22)		0.82 (0.21)	0.07 (-0.53, 0.67)	0.8218		
	CYCLE7_DAY1		0.83 (0.22)		0.75 (0.22)	0.08 (-0.52, 0.68)	0.7822		
	CYCLE9_DAY1		0.77 (0.22)		0.67 (0.22)	0.10 (-0.51, 0.71)	0.7469		
	CYCLE11_DAY1		0.72 (0.23)		0.60 (0.23)	0.12 (-0.51, 0.74)	0.7168		
	CYCLE13_DAY1		0.66 (0.23)		0.53 (0.24)	0.13 (-0.52, 0.79)	0.6920		
	CYCLE15_DAY1		0.60 (0.25)		0.45 (0.25)	0.15 (-0.54, 0.83)	0.6724		
	CYCLE17_DAY1		0.54 (0.26)		0.38 (0.26)	0.16 (-0.56, 0.89)	0.6573		
	CYCLE19_DAY1		0.49 (0.27)		0.31 (0.28)	0.18 (-0.59, 0.95)	0.6459		
	CYCLE21_DAY1		0.43 (0.29)		0.23 (0.30)	0.20 (-0.62, 1.01)	0.6375		
	CYCLE23_DAY1		0.37 (0.30)		0.16 (0.32)	0.21 (-0.65, 1.08)	0.6313		
	CYCLE25_DAY1		0.31 (0.32)		0.09 (0.34)	0.23 (-0.69, 1.14)	0.6270		
	CYCLE27_DAY1		0.26 (0.34)		0.01 (0.36)	0.24 (-0.73, 1.22)	0.6239		
	CYCLE29_DAY1		0.20 (0.36)		-0.06 (0.38)	0.26 (-0.77, 1.29)	0.6219		
	CYCLE31_DAY1		0.14 (0.38)		-0.14 (0.40)	0.27 (-0.81, 1.36)	0.6206		
	CYCLE33_DAY1		0.08 (0.40)		-0.21 (0.43)	0.29 (-0.86, 1.44)	0.6199		
	CYCLE35_DAY1		0.02 (0.42)		-0.28 (0.45)	0.31 (-0.90, 1.52)	0.6197		
	CYCLE37_DAY1		-0.03 (0.44)		-0.36 (0.48)	0.32 (-0.95, 1.60)	0.6197		
	CYCLE39_DAY1		-0.09 (0.46)		-0.43 (0.50)	0.34 (-1.00, 1.68)	0.6200		
	CYCLE41_DAY1		-0.15 (0.49)		-0.50 (0.52)	0.35 (-1.05, 1.76)	0.6204		
	CYCLE43_DAY1		-0.21 (0.51)		-0.58 (0.55)	0.37 (-1.10, 1.84)	0.6209		
	CYCLE45_DAY1		-0.26 (0.53)		-0.65 (0.57)	0.39 (-1.15, 1.92)	0.6216		
	CYCLE47_DAY1		-0.32 (0.55)		-0.72 (0.60)	0.40 (-1.20, 2.00)	0.6223		
	CYCLE49_DAY1		-0.38 (0.58)		-0.80 (0.62)	0.42 (-1.25, 2.08)	0.6230		
	CYCLE51_DAY1		-0.44 (0.60)		-0.87 (0.65)	0.43 (-1.30, 2.17)	0.6237		
	CYCLE53_DAY1		-0.49 (0.62)		-0.94 (0.68)	0.45 (-1.35, 2.25)	0.6245		
	CYCLE55_DAY1		-0.55 (0.65)		-1.02 (0.70)	0.47 (-1.40, 2.33)	0.6253		
	CYCLE57_DAY1		-0.61 (0.67)		-1.09 (0.73)	0.48 (-1.46, 2.42)	0.6261		
	CYCLE59_DAY1		-0.67 (0.69)		-1.16 (0.75)	0.50 (-1.51, 2.50)	0.6268		
	CYCLE61_DAY1		-0.72 (0.72)		-1.24 (0.78)	0.51 (-1.56, 2.59)	0.6276		
	CYCLE63_DAY1		-0.78 (0.74)		-1.31 (0.80)	0.53 (-1.61, 2.67)	0.6283		
	CYCLE65_DAY1		-0.84 (0.76)		-1.38 (0.83)	0.54 (-1.67, 2.76)	0.6290		
	OVERALL	166	0.47 (0.28)	171	0.28 (0.29)	0.19 (-0.60, 0.97)	0.6427	0.05 (-0.16, 0.26)	0.6437

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	112 (67.5)	105 (61.4)
Number of censored subjects, n (%)	54 (32.5)	66 (38.6)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	37.8 (30.1, 45.5)	42.1 (34.0, 49.9)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	26.8 (19.5, 34.7)	29.2 (21.0, 37.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	25.2 (17.8, 33.3)	23.3 (14.8, 32.8)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	23.3 (15.7, 31.8)	23.3 (14.8, 32.8)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	0.0 (0.0, 0.0)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	0.0 (0.0, 0.0)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.0, 2.9)	1.8 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	7.6 (5.6, 9.3)	9.2 (5.6, 11.2)
75%-ile (95% CI)	47.6 (18.5, 58.3)	31.6 (18.5, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.01 (0.78, 1.32)	
p-value [5]	0.9173	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.01 (0.77, 1.31)	
p-value [5]	0.9611	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	73 (44.0)	67 (39.2)
Number of censored subjects, n (%)	93 (56.0)	104 (60.8)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	65.3 (57.0, 72.5)	65.0 (56.5, 72.2)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	49.4 (40.2, 57.9)	51.1 (41.0, 60.3)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	45.8 (36.0, 55.0)	47.5 (37.1, 57.3)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	41.5 (31.1, 51.6)	40.5 (27.9, 52.7)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	41.5 (31.1, 51.6)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	9.2 (4.2, 11.3)	7.4 (3.7, 10.3)
Median (95% CI)	22.8 (15.0, NE)	24.2 (16.6, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.98 (0.70, 1.36)	
p-value [5]	0.8923	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.97 (0.70, 1.35)	
p-value [5]	0.8565	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Completion Rates for Functional Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=169)		Placebo + Letrozole (N=171)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Functional Well-Being Score	BASELINE	169	168 (99.4)	171	171 (100.0)
	CYCLE2_DAY1	166	166 (100.0)	169	169 (100.0)
	CYCLE3_DAY1	164	163 (99.4)	160	160 (100.0)
	CYCLE5_DAY1	143	143 (100.0)	144	144 (100.0)
	CYCLE7_DAY1	133	133 (100.0)	135	135 (100.0)
	CYCLE9_DAY1	129	129 (100.0)	127	127 (100.0)
	CYCLE11_DAY1	118	118 (100.0)	112	112 (100.0)
	CYCLE13_DAY1	109	109 (100.0)	103	103 (100.0)
	CYCLE15_DAY1	105	105 (100.0)	94	94 (100.0)
	CYCLE17_DAY1	99	99 (100.0)	75	74 (98.7)
	CYCLE19_DAY1	91	90 (98.9)	67	66 (98.5)
	CYCLE21_DAY1	88	86 (97.7)	60	59 (98.3)
	CYCLE23_DAY1	77	77 (100.0)	55	55 (100.0)
	CYCLE25_DAY1	73	73 (100.0)	52	51 (98.1)
	CYCLE27_DAY1	66	66 (100.0)	47	47 (100.0)
	CYCLE29_DAY1	61	61 (100.0)	43	43 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	56	55 (98.2)	42	41 (97.6)
	CYCLE33_DAY1	53	53 (100.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE35_DAY1	48	47 (97.9)	37	37 (100.0)
	CYCLE37_DAY1	43	42 (97.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	43	43 (100.0)	33	33 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	43	43 (100.0)	31	31 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	40	40 (100.0)	29	29 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	39	38 (97.4)	27	27 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	37	37 (100.0)	24	22 (91.7)
	CYCLE49_DAY1	36	36 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	30	29 (96.7)	18	18 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	14	14 (100.0)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	126	112 (88.9)	141	125 (88.7)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Functional Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Functional Well-Being Score	BASELINE	166	18.5 (6.59)	0	-	171	18.8 (6.25)	0	-
	CYCLE2_DAY1	166	18.2 (6.94)	166	-0.3 (5.56)	169	18.6 (6.01)	169	-0.1 (5.11)
	CYCLE3_DAY1	163	18.4 (6.89)	163	-0.3 (5.71)	160	18.4 (6.04)	160	-0.4 (5.73)
	CYCLE5_DAY1	143	19.8 (6.65)	143	0.9 (5.11)	144	19.2 (6.07)	144	0.2 (6.13)
	CYCLE7_DAY1	133	19.9 (5.93)	133	0.9 (5.55)	135	19.5 (5.95)	135	0.5 (5.86)
	CYCLE9_DAY1	129	20.2 (6.33)	129	1.3 (5.82)	127	19.3 (6.22)	127	0.2 (6.50)
	CYCLE11_DAY1	118	19.7 (6.79)	118	0.9 (6.42)	112	19.3 (6.05)	112	0.4 (6.38)
	CYCLE13_DAY1	109	19.5 (6.42)	109	0.8 (6.03)	103	19.2 (6.02)	103	0.3 (5.64)
	CYCLE15_DAY1	105	19.5 (6.62)	105	0.9 (6.41)	94	19.7 (5.84)	94	0.6 (6.00)
	CYCLE17_DAY1	99	20.0 (6.49)	99	1.4 (5.75)	74	19.0 (5.31)	74	-0.3 (5.90)
	CYCLE19_DAY1	90	20.0 (5.91)	90	1.3 (6.42)	66	18.4 (5.55)	66	-0.5 (6.63)
	CYCLE21_DAY1	86	20.2 (6.10)	86	1.4 (6.08)	59	20.1 (5.04)	59	0.9 (6.24)
	CYCLE23_DAY1	77	20.4 (5.64)	77	1.2 (6.26)	55	19.1 (5.66)	55	-0.2 (5.90)
	CYCLE25_DAY1	73	20.2 (5.32)	73	1.0 (5.75)	51	19.9 (5.25)	51	0.8 (5.37)
	CYCLE27_DAY1	66	20.3 (5.32)	66	1.1 (6.11)	47	19.5 (5.44)	47	0.6 (6.20)
	CYCLE29_DAY1	61	20.0 (5.30)	61	0.8 (6.31)	43	19.2 (4.75)	43	0.5 (5.95)
	CYCLE31_DAY1	55	20.2 (5.66)	55	0.7 (6.23)	41	18.7 (5.03)	41	-0.3 (4.71)
	CYCLE33_DAY1	53	19.8 (5.42)	53	0.4 (6.62)	37	19.7 (4.50)	37	1.1 (5.53)
	CYCLE35_DAY1	47	19.6 (5.74)	47	0.4 (7.36)	37	19.7 (5.16)	37	1.1 (5.42)
	CYCLE37_DAY1	42	20.2 (5.00)	42	1.0 (7.23)	35	19.5 (5.99)	35	0.9 (6.00)
	CYCLE39_DAY1	43	18.9 (6.31)	43	-0.3 (7.70)	33	19.1 (5.09)	33	0.5 (5.56)
	CYCLE41_DAY1	43	19.4 (5.72)	43	0.2 (7.23)	31	19.6 (4.58)	31	0.9 (5.06)
	CYCLE43_DAY1	40	20.2 (5.68)	40	1.2 (7.77)	29	18.6 (6.35)	29	-0.3 (5.76)
	CYCLE45_DAY1	38	20.5 (5.02)	38	1.4 (6.93)	27	21.0 (4.42)	27	1.4 (5.35)
	CYCLE47_DAY1	37	20.3 (5.27)	37	1.1 (7.20)	22	20.0 (5.51)	22	0.6 (6.46)
	CYCLE49_DAY1	36	20.4 (5.79)	36	1.2 (7.27)	22	19.7 (5.58)	22	1.0 (5.64)
	CYCLE51_DAY1	32	20.7 (5.49)	32	1.9 (6.54)	20	20.2 (6.14)	20	1.4 (6.37)
	CYCLE53_DAY1	29	20.7 (5.69)	29	1.5 (7.15)	18	20.3 (5.39)	18	1.8 (6.61)
	CYCLE55_DAY1	23	19.1 (5.97)	23	2.2 (8.59)	14	19.8 (6.10)	14	1.2 (6.29)
	CYCLE57_DAY1	18	19.4 (5.81)	18	2.3 (9.49)	11	20.5 (6.22)	11	0.7 (5.39)
	CYCLE59_DAY1	14	20.4 (6.74)	14	2.9 (11.38)	9	19.4 (7.06)	9	0.6 (5.92)
	CYCLE61_DAY1	9	18.3 (7.02)	9	2.0 (12.62)	4	22.5 (7.14)	4	3.8 (4.92)
	CYCLE63_DAY1	6	19.8 (7.99)	6	4.8 (13.96)	2	20.5 (9.19)	2	3.5 (2.12)
	CYCLE65_DAY1	1	13.0 (-)	1	1.0 (-)	1	27.0 (-)	1	2.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	112	16.1 (6.99)	112	-2.0 (6.32)	125	16.8 (7.28)	125	-2.3 (7.62)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Functional Well-Being Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=166) N[1]	Palbociclib + Letrozole (N=166) LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) N[1]	Placebo + Letrozole (N=171) LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Functional Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		-0.07 (0.36)		-0.31 (0.36)	0.24 (-0.75, 1.23)	0.6358		
	CYCLE3_DAY1		-0.07 (0.35)		-0.33 (0.35)	0.26 (-0.72, 1.24)	0.6055		
	CYCLE5_DAY1		-0.08 (0.35)		-0.37 (0.35)	0.30 (-0.67, 1.26)	0.5470		
	CYCLE7_DAY1		-0.08 (0.35)		-0.41 (0.34)	0.33 (-0.62, 1.29)	0.4929		
	CYCLE9_DAY1		-0.08 (0.35)		-0.45 (0.34)	0.37 (-0.58, 1.33)	0.4442		
	CYCLE11_DAY1		-0.08 (0.35)		-0.50 (0.35)	0.41 (-0.55, 1.37)	0.4015		
	CYCLE13_DAY1		-0.09 (0.35)		-0.54 (0.35)	0.45 (-0.52, 1.42)	0.3652		
	CYCLE15_DAY1		-0.09 (0.36)		-0.58 (0.36)	0.49 (-0.50, 1.48)	0.3350		
	CYCLE17_DAY1		-0.09 (0.36)		-0.62 (0.37)	0.53 (-0.49, 1.54)	0.3103		
	CYCLE19_DAY1		-0.10 (0.37)		-0.66 (0.38)	0.56 (-0.48, 1.61)	0.2907		
	CYCLE21_DAY1		-0.10 (0.38)		-0.70 (0.40)	0.60 (-0.48, 1.68)	0.2752		
	CYCLE23_DAY1		-0.10 (0.40)		-0.74 (0.41)	0.64 (-0.48, 1.76)	0.2632		
	CYCLE25_DAY1		-0.10 (0.41)		-0.78 (0.43)	0.68 (-0.49, 1.84)	0.2541		
	CYCLE27_DAY1		-0.11 (0.43)		-0.82 (0.45)	0.72 (-0.50, 1.93)	0.2474		
	CYCLE29_DAY1		-0.11 (0.44)		-0.86 (0.47)	0.75 (-0.51, 2.02)	0.2425		
	CYCLE31_DAY1		-0.11 (0.46)		-0.91 (0.49)	0.79 (-0.53, 2.11)	0.2391		
	CYCLE33_DAY1		-0.12 (0.48)		-0.95 (0.51)	0.83 (-0.55, 2.21)	0.2369		
	CYCLE35_DAY1		-0.12 (0.50)		-0.99 (0.54)	0.87 (-0.57, 2.30)	0.2356		
	CYCLE37_DAY1		-0.12 (0.52)		-1.03 (0.56)	0.91 (-0.59, 2.40)	0.2351		
	CYCLE39_DAY1		-0.13 (0.54)		-1.07 (0.59)	0.94 (-0.62, 2.50)	0.2351		
	CYCLE41_DAY1		-0.13 (0.56)		-1.11 (0.61)	0.98 (-0.64, 2.61)	0.2356		
	CYCLE43_DAY1		-0.13 (0.58)		-1.15 (0.64)	1.02 (-0.67, 2.71)	0.2365		
	CYCLE45_DAY1		-0.13 (0.60)		-1.19 (0.66)	1.06 (-0.70, 2.82)	0.2376		
	CYCLE47_DAY1		-0.14 (0.63)		-1.23 (0.69)	1.10 (-0.73, 2.92)	0.2389		
	CYCLE49_DAY1		-0.14 (0.65)		-1.28 (0.72)	1.14 (-0.76, 3.03)	0.2403		
	CYCLE51_DAY1		-0.14 (0.67)		-1.32 (0.74)	1.17 (-0.79, 3.14)	0.2419		
	CYCLE53_DAY1		-0.15 (0.70)		-1.36 (0.77)	1.21 (-0.83, 3.25)	0.2435		
	CYCLE55_DAY1		-0.15 (0.72)		-1.40 (0.80)	1.25 (-0.86, 3.36)	0.2452		
	CYCLE57_DAY1		-0.15 (0.75)		-1.44 (0.83)	1.29 (-0.89, 3.47)	0.2470		
	CYCLE59_DAY1		-0.15 (0.77)		-1.48 (0.85)	1.33 (-0.93, 3.58)	0.2487		
	CYCLE61_DAY1		-0.16 (0.79)		-1.52 (0.88)	1.36 (-0.96, 3.69)	0.2505		
	CYCLE63_DAY1		-0.16 (0.82)		-1.56 (0.91)	1.40 (-1.00, 3.80)	0.2522		
	CYCLE65_DAY1		-0.16 (0.84)		-1.60 (0.94)	1.44 (-1.04, 3.92)	0.2539		
	OVERALL	166	-0.10 (0.38)	171	-0.67 (0.39)	0.58 (-0.48, 1.63)	0.2849	0.12 (-0.10, 0.33)	0.2867

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	125 (75.3)	131 (76.6)
Number of censored subjects, n (%)	41 (24.7)	40 (23.4)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	30.6 (23.5, 38.0)	23.8 (17.3, 31.0)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	24.5 (17.8, 31.9)	20.6 (14.2, 27.8)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	19.6 (12.9, 27.2)	16.0 (9.8, 23.7)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	14.7 (8.4, 22.6)	11.7 (5.7, 20.1)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	14.7 (8.4, 22.6)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (NE, NE)
Median (95% CI)	2.0 (1.9, 4.4)	1.9 (1.9, 3.7)
75%-ile (95% CI)	23.7 (9.9, 39.1)	11.5 (7.4, 35.0)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.87 (0.68, 1.12)	
p-value [5]	0.3040	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.87 (0.68, 1.11)	
p-value [5]	0.2635	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	92 (55.4)	86 (50.3)
Number of censored subjects, n (%)	74 (44.6)	85 (49.7)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	51.0 (42.7, 58.7)	53.5 (45.1, 61.2)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	45.5 (37.0, 53.5)	46.3 (37.2, 54.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	37.5 (28.6, 46.4)	35.2 (24.6, 46.1)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	30.6 (21.4, 40.3)	29.8 (18.9, 41.5)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	30.6 (21.4, 40.3)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.8, 4.2)	1.9 (1.8, 3.7)
Median (95% CI)	15.4 (7.6, 29.6)	16.6 (9.4, 33.2)
75%-ile (95% CI)	NE (41.2, NE)	NE (35.3, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.74, 1.34)	
p-value [5]	0.9970	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.98 (0.73, 1.32)	
p-value [5]	0.8969	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Completion Rates for Physical Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=169)		Placebo + Letrozole (N=171)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Physical Well-Being Score	BASELINE	169	168 (99.4)	171	171 (100.0)
	CYCLE2_DAY1	166	166 (100.0)	169	169 (100.0)
	CYCLE3_DAY1	164	163 (99.4)	160	160 (100.0)
	CYCLE5_DAY1	143	143 (100.0)	144	144 (100.0)
	CYCLE7_DAY1	133	133 (100.0)	135	135 (100.0)
	CYCLE9_DAY1	129	129 (100.0)	127	127 (100.0)
	CYCLE11_DAY1	118	118 (100.0)	112	112 (100.0)
	CYCLE13_DAY1	109	108 (99.1)	103	103 (100.0)
	CYCLE15_DAY1	105	105 (100.0)	94	94 (100.0)
	CYCLE17_DAY1	99	99 (100.0)	75	74 (98.7)
	CYCLE19_DAY1	91	90 (98.9)	67	66 (98.5)
	CYCLE21_DAY1	88	86 (97.7)	60	59 (98.3)
	CYCLE23_DAY1	77	77 (100.0)	55	55 (100.0)
	CYCLE25_DAY1	73	73 (100.0)	52	51 (98.1)
	CYCLE27_DAY1	66	66 (100.0)	47	47 (100.0)
	CYCLE29_DAY1	61	61 (100.0)	43	43 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	56	55 (98.2)	42	41 (97.6)
	CYCLE33_DAY1	53	53 (100.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE35_DAY1	48	47 (97.9)	37	37 (100.0)
	CYCLE37_DAY1	43	42 (97.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	43	43 (100.0)	33	33 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	43	43 (100.0)	31	31 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	40	40 (100.0)	29	29 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	39	38 (97.4)	27	27 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	37	37 (100.0)	24	22 (91.7)
	CYCLE49_DAY1	36	36 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	30	29 (96.7)	18	18 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	14	14 (100.0)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	126	112 (88.9)	141	125 (88.7)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Physical Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Physical Well-Being Score	BASELINE	166	22.8 (4.35)	0	-	171	22.6 (4.43)	0	-
	CYCLE2_DAY1	166	23.1 (4.15)	166	0.3 (3.58)	169	23.1 (4.01)	169	0.4 (3.69)
	CYCLE3_DAY1	163	23.4 (4.25)	163	0.6 (3.84)	160	23.5 (3.52)	160	0.6 (3.72)
	CYCLE5_DAY1	143	24.1 (3.50)	143	1.0 (3.78)	144	23.5 (4.05)	144	0.6 (4.17)
	CYCLE7_DAY1	133	24.4 (3.31)	133	1.2 (3.63)	135	24.0 (3.62)	135	0.9 (4.29)
	CYCLE9_DAY1	129	24.3 (3.26)	129	1.2 (4.00)	127	23.8 (3.81)	127	0.7 (4.41)
	CYCLE11_DAY1	118	24.1 (3.66)	118	0.9 (4.12)	112	24.0 (3.88)	112	0.8 (4.30)
	CYCLE13_DAY1	108	24.3 (3.63)	108	1.2 (4.28)	103	24.1 (3.28)	103	0.9 (3.91)
	CYCLE15_DAY1	105	24.1 (3.50)	105	1.0 (3.95)	94	23.8 (3.95)	94	0.4 (4.52)
	CYCLE17_DAY1	99	24.7 (3.11)	99	1.6 (4.05)	74	23.6 (4.25)	74	0.3 (4.99)
	CYCLE19_DAY1	90	24.2 (3.31)	90	0.9 (3.78)	66	23.1 (4.71)	66	0.0 (5.40)
	CYCLE21_DAY1	86	24.1 (3.57)	86	0.8 (3.79)	59	24.2 (4.00)	59	0.9 (5.21)
	CYCLE23_DAY1	77	24.2 (3.36)	77	0.9 (3.57)	55	23.9 (3.96)	55	0.8 (4.91)
	CYCLE25_DAY1	73	24.5 (3.30)	73	1.1 (3.95)	51	24.6 (3.35)	51	1.5 (4.20)
	CYCLE27_DAY1	66	24.2 (3.10)	66	0.8 (3.70)	47	24.1 (3.78)	47	1.1 (4.46)
	CYCLE29_DAY1	61	23.7 (4.12)	61	0.2 (4.45)	43	24.0 (3.44)	43	1.1 (4.52)
	CYCLE31_DAY1	55	24.4 (3.17)	55	0.9 (3.98)	41	24.1 (3.55)	41	1.2 (4.93)
	CYCLE33_DAY1	53	24.3 (3.77)	53	0.7 (4.12)	37	24.6 (3.17)	37	1.5 (4.36)
	CYCLE35_DAY1	47	24.1 (2.80)	47	0.9 (3.99)	37	24.2 (3.55)	37	1.1 (4.80)
	CYCLE37_DAY1	42	24.0 (3.54)	42	0.5 (4.71)	35	24.6 (3.66)	35	1.6 (4.52)
	CYCLE39_DAY1	43	24.3 (3.31)	43	0.8 (4.36)	33	24.2 (3.41)	33	1.2 (4.45)
	CYCLE41_DAY1	43	23.5 (3.74)	43	0.0 (4.67)	31	24.4 (3.02)	31	1.1 (3.98)
	CYCLE43_DAY1	40	23.6 (4.31)	40	0.2 (5.61)	29	24.5 (3.87)	29	0.8 (4.25)
	CYCLE45_DAY1	38	24.6 (3.44)	38	1.0 (4.41)	27	24.5 (4.05)	27	0.6 (4.11)
	CYCLE47_DAY1	37	23.7 (4.01)	37	0.2 (4.91)	22	24.3 (3.69)	22	0.1 (4.23)
	CYCLE49_DAY1	36	24.3 (3.35)	36	0.5 (4.12)	22	24.5 (3.36)	22	1.0 (2.94)
	CYCLE51_DAY1	32	24.2 (3.71)	32	0.3 (4.64)	20	24.3 (3.65)	20	1.2 (3.16)
	CYCLE53_DAY1	29	23.8 (4.89)	29	-0.5 (4.65)	18	24.7 (3.33)	18	1.7 (3.45)
	CYCLE55_DAY1	23	24.0 (4.53)	23	0.6 (5.32)	14	23.9 (4.11)	14	0.4 (3.80)
	CYCLE57_DAY1	18	23.3 (4.93)	18	-0.9 (4.65)	11	24.6 (3.67)	11	0.7 (2.33)
	CYCLE59_DAY1	14	24.8 (2.72)	14	0.6 (2.27)	9	25.1 (3.69)	9	1.6 (2.79)
	CYCLE61_DAY1	9	23.6 (3.43)	9	-0.7 (2.74)	4	26.5 (3.00)	4	2.3 (2.87)
	CYCLE63_DAY1	6	25.0 (2.10)	6	0.5 (2.26)	2	25.0 (4.24)	2	1.5 (2.12)
	CYCLE65_DAY1	1	24.0 (-)	1	-1.0 (-)	1	28.0 (-)	1	0.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	112	20.8 (5.96)	112	-1.6 (5.81)	125	21.4 (5.76)	125	-1.3 (6.43)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Physical Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)		Placebo + Letrozole (N=171)		Difference of			
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Physical Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		0.49 (0.22)		0.43 (0.22)	0.06 (-0.55, 0.68)	0.8434		
	CYCLE3_DAY1		0.46 (0.22)		0.38 (0.22)	0.08 (-0.53, 0.69)	0.7972		
	CYCLE5_DAY1		0.40 (0.22)		0.28 (0.22)	0.12 (-0.49, 0.72)	0.7091		
	CYCLE7_DAY1		0.34 (0.22)		0.19 (0.22)	0.15 (-0.47, 0.77)	0.6315		
	CYCLE9_DAY1		0.28 (0.23)		0.09 (0.23)	0.19 (-0.46, 0.83)	0.5677		
	CYCLE11_DAY1		0.22 (0.24)		-0.00 (0.25)	0.22 (-0.45, 0.90)	0.5180		
	CYCLE13_DAY1		0.16 (0.26)		-0.10 (0.26)	0.26 (-0.46, 0.98)	0.4807		
	CYCLE15_DAY1		0.10 (0.28)		-0.19 (0.28)	0.29 (-0.48, 1.07)	0.4535		
	CYCLE17_DAY1		0.04 (0.30)		-0.29 (0.30)	0.33 (-0.50, 1.16)	0.4338		
	CYCLE19_DAY1		-0.02 (0.32)		-0.39 (0.33)	0.37 (-0.52, 1.26)	0.4197		
	CYCLE21_DAY1		-0.08 (0.34)		-0.48 (0.35)	0.40 (-0.55, 1.36)	0.4097		
	CYCLE23_DAY1		-0.14 (0.36)		-0.58 (0.38)	0.44 (-0.59, 1.47)	0.4025		
	CYCLE25_DAY1		-0.20 (0.39)		-0.67 (0.40)	0.47 (-0.62, 1.57)	0.3975		
	CYCLE27_DAY1		-0.26 (0.41)		-0.77 (0.43)	0.51 (-0.66, 1.68)	0.3940		
	CYCLE29_DAY1		-0.32 (0.44)		-0.86 (0.46)	0.55 (-0.70, 1.80)	0.3916		
	CYCLE31_DAY1		-0.38 (0.47)		-0.96 (0.49)	0.58 (-0.75, 1.91)	0.3900		
	CYCLE33_DAY1		-0.44 (0.49)		-1.05 (0.52)	0.62 (-0.79, 2.02)	0.3890		
	CYCLE35_DAY1		-0.50 (0.52)		-1.15 (0.55)	0.65 (-0.83, 2.14)	0.3885		
	CYCLE37_DAY1		-0.56 (0.55)		-1.25 (0.58)	0.69 (-0.88, 2.26)	0.3882		
	CYCLE39_DAY1		-0.62 (0.58)		-1.34 (0.61)	0.73 (-0.92, 2.37)	0.3882		
	CYCLE41_DAY1		-0.68 (0.61)		-1.44 (0.64)	0.76 (-0.97, 2.49)	0.3884		
	CYCLE43_DAY1		-0.74 (0.63)		-1.53 (0.67)	0.80 (-1.02, 2.61)	0.3887		
	CYCLE45_DAY1		-0.80 (0.66)		-1.63 (0.70)	0.83 (-1.06, 2.73)	0.3891		
	CYCLE47_DAY1		-0.86 (0.69)		-1.72 (0.74)	0.87 (-1.11, 2.85)	0.3896		
	CYCLE49_DAY1		-0.92 (0.72)		-1.82 (0.77)	0.90 (-1.16, 2.97)	0.3901		
	CYCLE51_DAY1		-0.97 (0.75)		-1.92 (0.80)	0.94 (-1.21, 3.09)	0.3906		
	CYCLE53_DAY1		-1.03 (0.78)		-2.01 (0.83)	0.98 (-1.26, 3.21)	0.3912		
	CYCLE55_DAY1		-1.09 (0.81)		-2.11 (0.86)	1.01 (-1.30, 3.33)	0.3917		
	CYCLE57_DAY1		-1.15 (0.84)		-2.20 (0.89)	1.05 (-1.35, 3.45)	0.3923		
	CYCLE59_DAY1		-1.21 (0.87)		-2.30 (0.93)	1.08 (-1.40, 3.57)	0.3929		
	CYCLE61_DAY1		-1.27 (0.90)		-2.39 (0.96)	1.12 (-1.45, 3.69)	0.3935		
	CYCLE63_DAY1		-1.33 (0.93)		-2.49 (0.99)	1.16 (-1.50, 3.81)	0.3940		
	CYCLE65_DAY1		-1.39 (0.96)		-2.58 (1.02)	1.19 (-1.55, 3.94)	0.3946		
	OVERALL	166	-0.04 (0.32)	171	-0.42 (0.33)	0.38 (-0.53, 1.29)	0.4159	0.09 (-0.13, 0.30)	0.4178

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	105 (63.3)	107 (62.6)
Number of censored subjects, n (%)	61 (36.7)	64 (37.4)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	43.7 (35.8, 51.3)	42.8 (34.9, 50.4)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	36.0 (28.2, 43.9)	30.1 (21.8, 38.8)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	29.9 (21.6, 38.7)	25.2 (16.9, 34.3)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	25.3 (16.5, 35.0)	22.7 (14.2, 32.4)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.1 (1.0, 1.9)	1.0 (1.0, 1.8)
Median (95% CI)	8.3 (3.9, 13.0)	5.7 (3.7, 12.9)
75%-ile (95% CI)	NE (31.8, NE)	45.2 (20.8, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.89 (0.68, 1.17)	
p-value [5]	0.4389	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.89 (0.68, 1.16)	
p-value [5]	0.4090	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	60 (36.1)	53 (31.0)
Number of censored subjects, n (%)	106 (63.9)	118 (69.0)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	68.4 (60.3, 75.1)	74.1 (65.9, 80.5)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	61.2 (52.3, 69.0)	61.5 (51.4, 70.2)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	58.3 (48.8, 66.6)	53.3 (41.6, 63.7)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	53.6 (42.8, 63.2)	49.5 (36.4, 61.3)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	6.0 (3.7, 13.1)	12.0 (5.6, 17.5)
Median (95% CI)	NE (30.4, NE)	45.2 (24.2, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.07 (0.74, 1.55)	
p-value [5]	0.7230	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.06 (0.73, 1.53)	
p-value [5]	0.7805	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Completion Rates for Social/Family Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=169)		Placebo + Letrozole (N=171)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Social/Family Well-Being Score	BASELINE	169	168 (99.4)	171	171 (100.0)
	CYCLE2_DAY1	166	166 (100.0)	169	169 (100.0)
	CYCLE3_DAY1	164	163 (99.4)	160	160 (100.0)
	CYCLE5_DAY1	143	143 (100.0)	144	144 (100.0)
	CYCLE7_DAY1	133	133 (100.0)	135	135 (100.0)
	CYCLE9_DAY1	129	129 (100.0)	127	127 (100.0)
	CYCLE11_DAY1	118	118 (100.0)	112	112 (100.0)
	CYCLE13_DAY1	109	109 (100.0)	103	103 (100.0)
	CYCLE15_DAY1	105	105 (100.0)	94	94 (100.0)
	CYCLE17_DAY1	99	99 (100.0)	75	74 (98.7)
	CYCLE19_DAY1	91	89 (97.8)	67	66 (98.5)
	CYCLE21_DAY1	88	86 (97.7)	60	59 (98.3)
	CYCLE23_DAY1	77	77 (100.0)	55	55 (100.0)
	CYCLE25_DAY1	73	73 (100.0)	52	51 (98.1)
	CYCLE27_DAY1	66	66 (100.0)	47	47 (100.0)
	CYCLE29_DAY1	61	61 (100.0)	43	43 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	56	55 (98.2)	42	41 (97.6)
	CYCLE33_DAY1	53	53 (100.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE35_DAY1	48	47 (97.9)	37	37 (100.0)
	CYCLE37_DAY1	43	42 (97.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	43	43 (100.0)	33	33 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	43	43 (100.0)	31	31 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	40	40 (100.0)	29	29 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	39	38 (97.4)	27	27 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	37	37 (100.0)	24	22 (91.7)
	CYCLE49_DAY1	36	36 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	30	29 (96.7)	18	18 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	14	14 (100.0)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	126	112 (88.9)	141	125 (88.7)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Social/Family Well-Being Score	BASELINE	166	23.2 (6.07)	0	-	171	23.7 (4.49)	0	-
	CYCLE2_DAY1	166	23.0 (5.76)	166	-0.3 (5.74)	169	22.8 (4.59)	169	-0.8 (3.88)
	CYCLE3_DAY1	163	22.6 (6.51)	163	-0.8 (6.14)	160	22.5 (4.94)	160	-1.2 (4.78)
	CYCLE5_DAY1	143	22.5 (5.87)	143	-0.9 (5.49)	144	22.3 (5.28)	144	-1.4 (4.92)
	CYCLE7_DAY1	133	22.8 (5.38)	133	-0.6 (6.28)	135	22.8 (5.00)	135	-0.8 (4.87)
	CYCLE9_DAY1	129	22.5 (5.74)	129	-1.0 (5.28)	127	22.5 (5.07)	127	-1.3 (4.89)
	CYCLE11_DAY1	118	22.4 (5.62)	118	-1.1 (6.16)	112	22.6 (5.06)	112	-1.3 (4.72)
	CYCLE13_DAY1	109	21.9 (5.87)	109	-1.4 (5.88)	103	22.5 (5.23)	103	-1.3 (4.80)
	CYCLE15_DAY1	105	21.8 (5.89)	105	-1.5 (6.62)	94	22.5 (5.01)	94	-1.3 (4.85)
	CYCLE17_DAY1	99	22.2 (5.90)	99	-1.1 (6.04)	74	22.2 (4.93)	74	-1.5 (5.43)
	CYCLE19_DAY1	89	22.1 (5.51)	89	-1.3 (5.85)	66	22.1 (5.74)	66	-1.6 (6.18)
	CYCLE21_DAY1	86	22.4 (4.76)	86	-1.5 (5.56)	59	22.7 (4.53)	59	-1.1 (5.70)
	CYCLE23_DAY1	77	22.4 (4.84)	77	-1.5 (6.38)	55	21.5 (5.02)	55	-2.6 (4.03)
	CYCLE25_DAY1	73	22.8 (5.11)	73	-1.1 (5.80)	51	22.3 (4.66)	51	-1.9 (4.56)
	CYCLE27_DAY1	66	22.1 (5.50)	66	-1.9 (6.84)	47	21.4 (4.64)	47	-2.7 (4.16)
	CYCLE29_DAY1	61	21.9 (5.42)	61	-2.1 (6.49)	43	21.4 (4.91)	43	-2.4 (5.10)
	CYCLE31_DAY1	55	22.3 (6.04)	55	-1.7 (7.09)	41	20.7 (6.02)	41	-3.1 (5.56)
	CYCLE33_DAY1	53	21.9 (6.10)	53	-2.2 (6.43)	37	21.5 (4.36)	37	-2.3 (4.11)
	CYCLE35_DAY1	47	21.9 (6.37)	47	-2.2 (7.24)	37	21.0 (4.63)	37	-2.9 (4.83)
	CYCLE37_DAY1	42	22.0 (5.66)	42	-2.1 (7.56)	35	21.6 (5.05)	35	-2.2 (4.96)
	CYCLE39_DAY1	43	21.6 (6.65)	43	-2.4 (8.01)	33	20.6 (4.98)	33	-3.2 (5.33)
	CYCLE41_DAY1	43	21.5 (6.03)	43	-2.5 (7.85)	31	21.3 (4.39)	31	-2.5 (4.09)
	CYCLE43_DAY1	40	21.1 (6.32)	40	-3.0 (7.69)	29	20.3 (6.49)	29	-3.5 (5.69)
	CYCLE45_DAY1	38	22.0 (5.42)	38	-1.6 (7.21)	27	20.8 (5.57)	27	-3.4 (5.22)
	CYCLE47_DAY1	37	22.2 (5.38)	37	-1.4 (7.53)	22	20.6 (5.11)	22	-3.4 (4.87)
	CYCLE49_DAY1	36	22.4 (5.32)	36	-1.3 (6.66)	22	22.0 (5.10)	22	-1.9 (5.24)
	CYCLE51_DAY1	32	22.1 (5.87)	32	-1.3 (7.74)	20	21.7 (4.93)	20	-2.4 (4.83)
	CYCLE53_DAY1	29	22.9 (5.90)	29	-0.5 (8.16)	18	21.4 (4.91)	18	-2.7 (5.15)
	CYCLE55_DAY1	23	21.6 (5.80)	23	-1.1 (8.52)	14	21.2 (5.99)	14	-3.0 (5.86)
	CYCLE57_DAY1	18	22.2 (5.87)	18	0.2 (9.16)	11	21.9 (5.09)	11	-1.6 (4.76)
	CYCLE59_DAY1	14	22.1 (6.78)	14	1.2 (12.03)	9	20.6 (5.61)	9	-2.7 (5.62)
	CYCLE61_DAY1	9	19.9 (7.64)	9	-1.9 (11.96)	4	21.7 (7.29)	4	-1.0 (7.31)
	CYCLE63_DAY1	6	22.3 (8.04)	6	1.1 (13.81)	2	18.8 (10.14)	2	1.6 (10.49)
	CYCLE65_DAY1	1	18.0 (-)	1	-8.8 (-)	1	26.0 (-)	1	9.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	112	21.6 (5.87)	112	-1.6 (6.50)	125	21.7 (5.79)	125	-1.9 (4.99)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=166) N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Social/Family Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		-0.94 (0.29)		-0.98 (0.29)	0.04 (-0.75, 0.84)	0.9173		
	CYCLE3_DAY1		-0.98 (0.29)		-1.02 (0.28)	0.04 (-0.75, 0.83)	0.9147		
	CYCLE5_DAY1		-1.05 (0.28)		-1.09 (0.28)	0.05 (-0.74, 0.83)	0.9100		
	CYCLE7_DAY1		-1.12 (0.28)		-1.17 (0.28)	0.05 (-0.73, 0.83)	0.9060		
	CYCLE9_DAY1		-1.19 (0.28)		-1.24 (0.28)	0.05 (-0.73, 0.83)	0.9027		
	CYCLE11_DAY1		-1.26 (0.29)		-1.32 (0.29)	0.05 (-0.74, 0.84)	0.9002		
	CYCLE13_DAY1		-1.34 (0.29)		-1.39 (0.29)	0.05 (-0.76, 0.86)	0.8985		
	CYCLE15_DAY1		-1.41 (0.30)		-1.46 (0.30)	0.05 (-0.77, 0.88)	0.8975		
	CYCLE17_DAY1		-1.48 (0.31)		-1.54 (0.31)	0.06 (-0.80, 0.91)	0.8972		
	CYCLE19_DAY1		-1.55 (0.32)		-1.61 (0.32)	0.06 (-0.83, 0.94)	0.8975		
	CYCLE21_DAY1		-1.63 (0.33)		-1.69 (0.34)	0.06 (-0.86, 0.98)	0.8982		
	CYCLE23_DAY1		-1.70 (0.34)		-1.76 (0.35)	0.06 (-0.90, 1.02)	0.8993		
	CYCLE25_DAY1		-1.77 (0.35)		-1.83 (0.37)	0.06 (-0.94, 1.07)	0.9006		
	CYCLE27_DAY1		-1.84 (0.37)		-1.91 (0.39)	0.07 (-0.98, 1.11)	0.9021		
	CYCLE29_DAY1		-1.92 (0.38)		-1.98 (0.41)	0.07 (-1.03, 1.16)	0.9037		
	CYCLE31_DAY1		-1.99 (0.40)		-2.06 (0.43)	0.07 (-1.08, 1.22)	0.9053		
	CYCLE33_DAY1		-2.06 (0.42)		-2.13 (0.45)	0.07 (-1.13, 1.27)	0.9069		
	CYCLE35_DAY1		-2.13 (0.43)		-2.21 (0.47)	0.07 (-1.18, 1.33)	0.9086		
	CYCLE37_DAY1		-2.20 (0.45)		-2.28 (0.49)	0.08 (-1.23, 1.38)	0.9102		
	CYCLE39_DAY1		-2.28 (0.47)		-2.35 (0.51)	0.08 (-1.29, 1.44)	0.9117		
	CYCLE41_DAY1		-2.35 (0.49)		-2.43 (0.53)	0.08 (-1.34, 1.50)	0.9132		
	CYCLE43_DAY1		-2.42 (0.51)		-2.50 (0.56)	0.08 (-1.40, 1.56)	0.9147		
	CYCLE45_DAY1		-2.49 (0.53)		-2.58 (0.58)	0.08 (-1.46, 1.62)	0.9161		
	CYCLE47_DAY1		-2.57 (0.55)		-2.65 (0.60)	0.08 (-1.52, 1.68)	0.9174		
	CYCLE49_DAY1		-2.64 (0.57)		-2.73 (0.63)	0.09 (-1.57, 1.75)	0.9187		
	CYCLE51_DAY1		-2.71 (0.59)		-2.80 (0.65)	0.09 (-1.63, 1.81)	0.9199		
	CYCLE53_DAY1		-2.78 (0.61)		-2.87 (0.68)	0.09 (-1.70, 1.88)	0.9210		
	CYCLE55_DAY1		-2.86 (0.63)		-2.95 (0.70)	0.09 (-1.76, 1.94)	0.9221		
	CYCLE57_DAY1		-2.93 (0.65)		-3.02 (0.72)	0.09 (-1.82, 2.01)	0.9231		
	CYCLE59_DAY1		-3.00 (0.67)		-3.10 (0.75)	0.10 (-1.88, 2.07)	0.9241		
	CYCLE61_DAY1		-3.07 (0.70)		-3.17 (0.77)	0.10 (-1.94, 2.14)	0.9250		
	CYCLE63_DAY1		-3.14 (0.72)		-3.24 (0.80)	0.10 (-2.00, 2.20)	0.9259		
	CYCLE65_DAY1		-3.22 (0.74)		-3.32 (0.82)	0.10 (-2.07, 2.27)	0.9268		
	OVERALL	166	-1.58 (0.32)	171	-1.64 (0.33)	0.06 (-0.84, 0.96)	0.8977	0.01 (-0.20, 0.23)	0.8980

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	126 (75.9)	132 (77.2)
Number of censored subjects, n (%)	40 (24.1)	39 (22.8)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	24.8 (18.0, 32.1)	23.3 (16.7, 30.7)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	17.2 (11.0, 24.6)	10.3 (4.7, 18.5)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	14.3 (8.4, 21.8)	5.1 (1.2, 13.7)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	14.3 (8.4, 21.8)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.0 (1.0, 1.8)	1.0 (NE, NE)
Median (95% CI)	3.7 (1.9, 4.1)	1.9 (1.8, 3.7)
75%-ile (95% CI)	11.8 (7.6, 23.4)	11.2 (7.5, 15.1)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.81 (0.64, 1.04)	
p-value [5]	0.0949	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.80 (0.63, 1.03)	
p-value [5]	0.0777	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	91 (54.8)	96 (56.1)
Number of censored subjects, n (%)	75 (45.2)	75 (43.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	52.3 (43.8, 60.1)	45.5 (36.9, 53.6)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	38.0 (29.3, 46.7)	34.6 (25.4, 43.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	31.2 (22.0, 40.8)	27.5 (17.7, 38.1)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	31.2 (22.0, 40.8)	13.7 (5.2, 26.3)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	3.5 (1.9, 4.7)	1.9 (1.8, 3.7)
Median (95% CI)	13.2 (8.0, 19.0)	9.4 (7.4, 14.5)
75%-ile (95% CI)	NE (28.0, NE)	36.8 (24.0, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.79 (0.59, 1.06)	
p-value [5]	0.1092	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.80 (0.60, 1.07)	
p-value [5]	0.1274	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Completion Rates for TOI Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=169)		Placebo + Letrozole (N=171)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
TOI Score	BASELINE	169	168 (99.4)	171	171 (100.0)
	CYCLE2_DAY1	166	166 (100.0)	169	169 (100.0)
	CYCLE3_DAY1	164	163 (99.4)	160	160 (100.0)
	CYCLE5_DAY1	143	143 (100.0)	144	144 (100.0)
	CYCLE7_DAY1	133	133 (100.0)	135	135 (100.0)
	CYCLE9_DAY1	129	129 (100.0)	127	127 (100.0)
	CYCLE11_DAY1	118	118 (100.0)	112	112 (100.0)
	CYCLE13_DAY1	109	108 (99.1)	103	103 (100.0)
	CYCLE15_DAY1	105	105 (100.0)	94	94 (100.0)
	CYCLE17_DAY1	99	99 (100.0)	75	74 (98.7)
	CYCLE19_DAY1	91	90 (98.9)	67	66 (98.5)
	CYCLE21_DAY1	88	86 (97.7)	60	59 (98.3)
	CYCLE23_DAY1	77	77 (100.0)	55	55 (100.0)
	CYCLE25_DAY1	73	73 (100.0)	52	51 (98.1)
	CYCLE27_DAY1	66	66 (100.0)	47	47 (100.0)
	CYCLE29_DAY1	61	61 (100.0)	43	43 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	56	55 (98.2)	42	41 (97.6)
	CYCLE33_DAY1	53	53 (100.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE35_DAY1	48	47 (97.9)	37	37 (100.0)
	CYCLE37_DAY1	43	42 (97.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	43	43 (100.0)	33	33 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	43	43 (100.0)	31	31 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	40	40 (100.0)	29	29 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	39	38 (97.4)	27	27 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	37	37 (100.0)	24	22 (91.7)
	CYCLE49_DAY1	36	36 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	30	29 (96.7)	18	18 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	14	14 (100.0)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	126	112 (88.9)	141	125 (88.7)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for TOI Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
TOI Score	BASELINE	166	65.6 (12.83)	0	-	171	65.1 (12.24)	0	-
	CYCLE2_DAY1	166	66.6 (12.47)	166	1.0 (8.68)	169	66.4 (11.79)	169	1.2 (8.49)
	CYCLE3_DAY1	163	67.0 (13.08)	163	1.1 (9.72)	160	66.6 (11.79)	160	1.3 (9.75)
	CYCLE5_DAY1	143	69.6 (11.97)	143	3.1 (8.67)	144	67.5 (12.38)	144	1.9 (10.08)
	CYCLE7_DAY1	133	69.5 (10.90)	133	2.7 (9.06)	135	68.3 (11.91)	135	2.4 (10.93)
	CYCLE9_DAY1	129	69.8 (11.81)	129	3.1 (9.63)	127	68.1 (12.57)	127	1.9 (11.92)
	CYCLE11_DAY1	118	69.0 (12.29)	118	2.6 (10.67)	112	68.3 (12.60)	112	2.2 (11.12)
	CYCLE13_DAY1	108	69.2 (12.86)	108	2.9 (10.83)	103	68.4 (12.17)	103	2.2 (10.40)
	CYCLE15_DAY1	105	68.4 (12.32)	105	2.4 (10.14)	94	68.5 (12.69)	94	1.8 (12.04)
	CYCLE17_DAY1	99	70.2 (11.66)	99	4.1 (9.10)	74	67.3 (12.46)	74	0.6 (12.80)
	CYCLE19_DAY1	90	69.4 (10.91)	90	2.8 (9.65)	66	66.1 (12.77)	66	0.3 (13.37)
	CYCLE21_DAY1	86	69.3 (11.64)	86	2.5 (9.60)	59	69.5 (11.41)	59	3.1 (13.33)
	CYCLE23_DAY1	77	69.4 (11.97)	77	2.5 (9.24)	55	67.9 (11.98)	55	1.8 (13.28)
	CYCLE25_DAY1	73	69.7 (11.43)	73	2.8 (9.46)	51	70.0 (10.72)	51	4.1 (11.58)
	CYCLE27_DAY1	66	69.8 (11.45)	66	3.1 (9.85)	47	69.1 (11.57)	47	3.5 (12.97)
	CYCLE29_DAY1	61	67.9 (12.74)	61	1.3 (11.32)	43	68.0 (9.98)	43	2.5 (13.46)
	CYCLE31_DAY1	55	69.8 (11.74)	55	2.7 (9.36)	41	68.1 (11.22)	41	2.3 (13.34)
	CYCLE33_DAY1	53	69.4 (11.34)	53	2.5 (10.58)	37	69.8 (9.47)	37	4.4 (12.44)
	CYCLE35_DAY1	47	68.5 (10.94)	47	2.5 (10.70)	37	69.2 (9.76)	37	3.7 (12.45)
	CYCLE37_DAY1	42	68.9 (11.88)	42	2.4 (11.97)	35	69.9 (10.83)	35	4.8 (11.56)
	CYCLE39_DAY1	43	67.8 (11.58)	43	1.5 (11.06)	33	68.2 (9.47)	33	3.1 (11.33)
	CYCLE41_DAY1	43	67.4 (11.94)	43	1.2 (10.96)	31	69.3 (9.41)	31	3.6 (10.20)
	CYCLE43_DAY1	40	68.5 (12.65)	40	2.5 (12.89)	29	68.7 (10.66)	29	2.2 (9.75)
	CYCLE45_DAY1	38	70.1 (12.06)	38	3.8 (11.41)	27	71.3 (11.43)	27	4.1 (12.71)
	CYCLE47_DAY1	37	68.6 (13.06)	37	2.2 (11.12)	22	70.5 (10.80)	22	2.0 (10.85)
	CYCLE49_DAY1	36	69.4 (11.98)	36	2.5 (10.21)	22	69.6 (11.02)	22	4.1 (8.78)
	CYCLE51_DAY1	32	70.5 (13.04)	32	3.6 (10.90)	20	70.4 (12.02)	20	4.6 (10.83)
	CYCLE53_DAY1	29	70.0 (14.52)	29	2.1 (10.16)	18	70.9 (10.79)	18	5.6 (12.01)
	CYCLE55_DAY1	23	68.6 (13.65)	23	4.1 (13.20)	14	68.8 (13.31)	14	1.6 (10.45)
	CYCLE57_DAY1	18	67.0 (13.47)	18	2.0 (12.30)	11	71.0 (13.94)	11	2.5 (10.30)
	CYCLE59_DAY1	14	71.1 (11.35)	14	5.6 (12.37)	9	70.9 (12.31)	9	3.6 (10.25)
	CYCLE61_DAY1	9	66.9 (10.09)	9	2.9 (11.43)	4	77.8 (10.90)	4	10.5 (9.85)
	CYCLE63_DAY1	6	70.7 (11.60)	6	8.0 (11.33)	2	72.0 (18.38)	2	8.5 (0.71)
	CYCLE65_DAY1	1	61.0 (-)	1	-1.0 (-)	1	87.0 (-)	1	10.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	112	60.5 (14.74)	112	-4.5 (13.61)	125	62.6 (16.16)	125	-2.9 (15.69)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for TOI Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)		Placebo + Letrozole (N=171)		Difference of			
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
TOI Score	CYCLE2_DAY1		1.48 (0.63)		1.05 (0.63)	0.43 (-1.31, 2.16)	0.6298		
	CYCLE3_DAY1		1.37 (0.63)		0.95 (0.62)	0.42 (-1.31, 2.15)	0.6333		
	CYCLE5_DAY1		1.17 (0.63)		0.76 (0.62)	0.41 (-1.33, 2.14)	0.6443		
	CYCLE7_DAY1		0.96 (0.64)		0.56 (0.64)	0.40 (-1.37, 2.16)	0.6601		
	CYCLE9_DAY1		0.75 (0.66)		0.37 (0.66)	0.38 (-1.44, 2.21)	0.6796		
	CYCLE11_DAY1		0.55 (0.69)		0.17 (0.69)	0.37 (-1.53, 2.27)	0.7016		
	CYCLE13_DAY1		0.34 (0.72)		-0.02 (0.72)	0.36 (-1.64, 2.36)	0.7247		
	CYCLE15_DAY1		0.13 (0.76)		-0.21 (0.77)	0.35 (-1.77, 2.46)	0.7479		
	CYCLE17_DAY1		-0.07 (0.80)		-0.41 (0.82)	0.33 (-1.91, 2.58)	0.7703		
	CYCLE19_DAY1		-0.28 (0.85)		-0.60 (0.87)	0.32 (-2.07, 2.71)	0.7915		
	CYCLE21_DAY1		-0.49 (0.90)		-0.80 (0.93)	0.31 (-2.23, 2.85)	0.8111		
	CYCLE23_DAY1		-0.70 (0.96)		-0.99 (0.99)	0.30 (-2.41, 3.00)	0.8292		
	CYCLE25_DAY1		-0.90 (1.02)		-1.19 (1.06)	0.29 (-2.59, 3.16)	0.8456		
	CYCLE27_DAY1		-1.11 (1.08)		-1.38 (1.12)	0.27 (-2.77, 3.32)	0.8606		
	CYCLE29_DAY1		-1.32 (1.14)		-1.58 (1.19)	0.26 (-2.96, 3.48)	0.8742		
	CYCLE31_DAY1		-1.52 (1.20)		-1.77 (1.26)	0.25 (-3.16, 3.66)	0.8865		
	CYCLE33_DAY1		-1.73 (1.26)		-1.97 (1.33)	0.24 (-3.36, 3.83)	0.8977		
	CYCLE35_DAY1		-1.94 (1.33)		-2.16 (1.40)	0.22 (-3.56, 4.01)	0.9078		
	CYCLE37_DAY1		-2.14 (1.39)		-2.36 (1.47)	0.21 (-3.76, 4.19)	0.9171		
	CYCLE39_DAY1		-2.35 (1.46)		-2.55 (1.54)	0.20 (-3.97, 4.37)	0.9256		
	CYCLE41_DAY1		-2.56 (1.53)		-2.75 (1.62)	0.19 (-4.18, 4.55)	0.9333		
	CYCLE43_DAY1		-2.77 (1.60)		-2.94 (1.69)	0.17 (-4.39, 4.74)	0.9404		
	CYCLE45_DAY1		-2.97 (1.67)		-3.13 (1.77)	0.16 (-4.60, 4.92)	0.9470		
	CYCLE47_DAY1		-3.18 (1.73)		-3.33 (1.84)	0.15 (-4.81, 5.11)	0.9530		
	CYCLE49_DAY1		-3.39 (1.80)		-3.52 (1.92)	0.14 (-5.03, 5.30)	0.9586		
	CYCLE51_DAY1		-3.59 (1.87)		-3.72 (2.00)	0.12 (-5.24, 5.49)	0.9637		
	CYCLE53_DAY1		-3.80 (1.94)		-3.91 (2.07)	0.11 (-5.46, 5.68)	0.9685		
	CYCLE55_DAY1		-4.01 (2.01)		-4.11 (2.15)	0.10 (-5.67, 5.87)	0.9730		
	CYCLE57_DAY1		-4.22 (2.09)		-4.30 (2.23)	0.09 (-5.89, 6.07)	0.9771		
	CYCLE59_DAY1		-4.42 (2.16)		-4.50 (2.30)	0.08 (-6.11, 6.26)	0.9810		
	CYCLE61_DAY1		-4.63 (2.23)		-4.69 (2.38)	0.06 (-6.33, 6.45)	0.9846		
	CYCLE63_DAY1		-4.84 (2.30)		-4.89 (2.46)	0.05 (-6.55, 6.65)	0.9881		
	CYCLE65_DAY1		-5.04 (2.37)		-5.08 (2.54)	0.04 (-6.77, 6.84)	0.9913		
	OVERALL	166	-0.35 (0.87)	171	-0.67 (0.89)	0.32 (-2.12, 2.76)	0.7984	0.03 (-0.19, 0.24)	0.7990

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	108 (65.1)	101 (59.1)
Number of censored subjects, n (%)	58 (34.9)	70 (40.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	40.0 (32.2, 47.6)	45.6 (37.5, 53.4)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	32.2 (24.4, 40.2)	36.0 (27.6, 44.5)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	25.6 (17.5, 34.5)	26.1 (17.4, 35.6)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	23.8 (15.7, 32.8)	26.1 (17.4, 35.6)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	23.8 (15.7, 32.8)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.8 (1.0, 1.9)	1.8 (1.0, 2.1)
Median (95% CI)	6.1 (4.0, 9.6)	8.7 (5.5, 14.8)
75%-ile (95% CI)	39.5 (23.7, NE)	NE (25.2, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.07 (0.82, 1.41)	
p-value [5]	0.6029	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.06 (0.81, 1.39)	
p-value [5]	0.6508	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	57 (34.3)	44 (25.7)
Number of censored subjects, n (%)	109 (65.7)	127 (74.3)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	74.5 (66.6, 80.8)	77.8 (70.1, 83.8)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	64.1 (55.1, 71.8)	66.4 (56.4, 74.6)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	58.0 (47.9, 66.8)	63.8 (52.9, 72.9)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	50.2 (38.9, 60.5)	60.9 (48.9, 70.9)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	50.2 (38.9, 60.5)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	11.3 (8.3, 19.3)	14.5 (7.6, 17.5)
Median (95% CI)	NE (35.6, NE)	NE (38.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.09 (0.74, 1.62)	
p-value [5]	0.6444	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.10 (0.74, 1.63)	
p-value [5]	0.6269	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Completion Rates for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=169)		Placebo + Letrozole (N=171)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	BASELINE	169	168 (99.4)	171	171 (100.0)
	CYCLE2_DAY1	166	166 (100.0)	169	169 (100.0)
	CYCLE3_DAY1	164	163 (99.4)	160	160 (100.0)
	CYCLE5_DAY1	143	143 (100.0)	144	144 (100.0)
	CYCLE7_DAY1	133	133 (100.0)	135	135 (100.0)
	CYCLE9_DAY1	129	129 (100.0)	127	127 (100.0)
	CYCLE11_DAY1	118	118 (100.0)	112	112 (100.0)
	CYCLE13_DAY1	109	109 (100.0)	103	103 (100.0)
	CYCLE15_DAY1	105	105 (100.0)	94	94 (100.0)
	CYCLE17_DAY1	99	99 (100.0)	75	74 (98.7)
	CYCLE19_DAY1	91	90 (98.9)	67	66 (98.5)
	CYCLE21_DAY1	88	86 (97.7)	60	59 (98.3)
	CYCLE23_DAY1	77	77 (100.0)	55	55 (100.0)
	CYCLE25_DAY1	73	73 (100.0)	52	51 (98.1)
	CYCLE27_DAY1	66	66 (100.0)	47	47 (100.0)
	CYCLE29_DAY1	61	61 (100.0)	43	43 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	56	55 (98.2)	42	41 (97.6)
	CYCLE33_DAY1	53	53 (100.0)	37	37 (100.0)
	CYCLE35_DAY1	48	47 (97.9)	37	37 (100.0)
	CYCLE37_DAY1	43	42 (97.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	43	43 (100.0)	33	33 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	43	43 (100.0)	31	31 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	40	40 (100.0)	29	29 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	39	38 (97.4)	27	27 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	37	37 (100.0)	24	22 (91.7)
	CYCLE49_DAY1	36	36 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	30	29 (96.7)	18	18 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	14	14 (100.0)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	126	112 (88.9)	141	125 (88.7)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	BASELINE	166	24.3 (5.10)	0	-	171	23.7 (5.08)	0	-
	CYCLE2_DAY1	166	25.2 (4.48)	166	0.9 (3.81)	169	24.7 (4.75)	169	0.9 (4.16)
	CYCLE3_DAY1	163	25.2 (4.52)	163	0.8 (3.94)	160	24.8 (4.90)	160	1.1 (4.63)
	CYCLE5_DAY1	143	25.7 (4.50)	143	1.2 (4.08)	144	24.9 (4.79)	144	1.1 (4.30)
	CYCLE7_DAY1	133	25.2 (4.44)	133	0.6 (4.11)	135	24.9 (4.66)	135	1.0 (4.82)
	CYCLE9_DAY1	129	25.2 (4.97)	129	0.6 (4.33)	127	25.0 (4.96)	127	0.9 (5.37)
	CYCLE11_DAY1	118	25.2 (4.73)	118	0.8 (4.93)	112	25.0 (5.03)	112	1.0 (5.04)
	CYCLE13_DAY1	109	25.4 (4.92)	109	1.0 (4.71)	103	25.1 (5.22)	103	1.0 (4.97)
	CYCLE15_DAY1	105	24.9 (4.87)	105	0.5 (4.27)	94	25.1 (4.91)	94	0.8 (5.21)
	CYCLE17_DAY1	99	25.5 (4.94)	99	1.1 (4.04)	74	24.7 (5.32)	74	0.6 (5.71)
	CYCLE19_DAY1	90	25.1 (4.56)	90	0.6 (4.83)	66	24.6 (5.24)	66	0.8 (5.90)
	CYCLE21_DAY1	86	25.0 (4.78)	86	0.3 (4.45)	59	25.2 (5.03)	59	1.3 (6.41)
	CYCLE23_DAY1	77	24.8 (5.26)	77	0.4 (4.79)	55	24.9 (5.22)	55	1.1 (6.64)
	CYCLE25_DAY1	73	25.0 (4.95)	73	0.7 (4.94)	51	25.5 (4.68)	51	1.8 (5.62)
	CYCLE27_DAY1	66	25.2 (5.14)	66	1.2 (5.06)	47	25.4 (5.68)	47	1.7 (6.58)
	CYCLE29_DAY1	61	24.3 (5.54)	61	0.2 (5.52)	43	24.7 (4.89)	43	0.9 (6.20)
	CYCLE31_DAY1	55	25.2 (5.17)	55	1.1 (5.33)	41	25.3 (5.29)	41	1.5 (6.69)
	CYCLE33_DAY1	53	25.4 (5.02)	53	1.5 (5.60)	37	25.5 (4.43)	37	1.8 (5.98)
	CYCLE35_DAY1	47	24.8 (4.78)	47	1.2 (5.24)	37	25.2 (4.80)	37	1.5 (6.31)
	CYCLE37_DAY1	42	24.7 (5.58)	42	1.0 (5.43)	35	25.8 (4.54)	35	2.3 (5.71)
	CYCLE39_DAY1	43	24.6 (5.10)	43	1.0 (5.51)	33	25.0 (4.29)	33	1.4 (6.11)
	CYCLE41_DAY1	43	24.5 (5.60)	43	1.0 (5.47)	31	25.2 (4.46)	31	1.6 (5.46)
	CYCLE43_DAY1	40	24.7 (5.39)	40	1.2 (5.48)	29	25.6 (3.58)	29	1.8 (4.96)
	CYCLE45_DAY1	38	25.0 (5.35)	38	1.4 (5.17)	27	25.9 (4.66)	27	2.0 (6.30)
	CYCLE47_DAY1	37	24.6 (5.70)	37	0.9 (5.07)	22	26.2 (4.80)	22	1.3 (5.56)
	CYCLE49_DAY1	36	24.7 (5.19)	36	0.8 (4.73)	22	25.5 (5.19)	22	2.1 (5.66)
	CYCLE51_DAY1	32	25.7 (5.45)	32	1.4 (5.29)	20	25.9 (5.01)	20	2.0 (6.16)
	CYCLE53_DAY1	29	25.6 (6.13)	29	1.1 (4.73)	18	25.9 (5.21)	18	2.1 (6.54)
	CYCLE55_DAY1	23	25.5 (5.74)	23	1.4 (5.02)	14	25.1 (5.97)	14	-0.1 (6.26)
	CYCLE57_DAY1	18	24.3 (5.59)	18	0.7 (5.34)	11	25.9 (5.58)	11	1.1 (6.16)
	CYCLE59_DAY1	14	25.9 (4.05)	14	2.0 (4.15)	9	26.3 (4.03)	9	1.4 (5.79)
	CYCLE61_DAY1	9	25.0 (3.32)	9	1.6 (3.40)	4	28.8 (2.63)	4	4.5 (3.11)
	CYCLE63_DAY1	6	25.8 (3.19)	6	2.7 (3.83)	2	26.5 (4.95)	2	3.5 (3.54)
	CYCLE65_DAY1	1	24.0 (-)	1	-1.0 (-)	1	32.0 (-)	1	8.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	112	23.5 (4.72)	112	-0.9 (4.99)	125	24.4 (5.29)	125	0.6 (4.96)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)		Placebo + Letrozole (N=171)		Difference of			
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	CYCLE2_DAY1		0.92 (0.25)		0.71 (0.25)	0.20 (-0.48, 0.89)	0.5567		
	CYCLE3_DAY1		0.88 (0.24)		0.71 (0.24)	0.16 (-0.52, 0.84)	0.6408		
	CYCLE5_DAY1		0.80 (0.24)		0.72 (0.24)	0.07 (-0.60, 0.75)	0.8283		
	CYCLE7_DAY1		0.71 (0.24)		0.73 (0.24)	-0.01 (-0.69, 0.66)	0.9705		
	CYCLE9_DAY1		0.63 (0.25)		0.73 (0.24)	-0.10 (-0.78, 0.58)	0.7739		
	CYCLE11_DAY1		0.55 (0.25)		0.74 (0.25)	-0.19 (-0.88, 0.51)	0.5985		
	CYCLE13_DAY1		0.47 (0.26)		0.75 (0.26)	-0.27 (-0.99, 0.44)	0.4536		
	CYCLE15_DAY1		0.39 (0.27)		0.75 (0.27)	-0.36 (-1.10, 0.38)	0.3409		
	CYCLE17_DAY1		0.31 (0.28)		0.76 (0.28)	-0.45 (-1.22, 0.33)	0.2569		
	CYCLE19_DAY1		0.23 (0.29)		0.77 (0.30)	-0.53 (-1.35, 0.28)	0.1959		
	CYCLE21_DAY1		0.15 (0.30)		0.77 (0.31)	-0.62 (-1.47, 0.23)	0.1519		
	CYCLE23_DAY1		0.07 (0.32)		0.78 (0.33)	-0.71 (-1.60, 0.19)	0.1203		
	CYCLE25_DAY1		-0.01 (0.33)		0.78 (0.35)	-0.80 (-1.74, 0.15)	0.0973		
	CYCLE27_DAY1		-0.09 (0.35)		0.79 (0.37)	-0.88 (-1.87, 0.11)	0.0805		
	CYCLE29_DAY1		-0.17 (0.36)		0.80 (0.39)	-0.97 (-2.01, 0.07)	0.0679		
	CYCLE31_DAY1		-0.25 (0.38)		0.80 (0.41)	-1.06 (-2.15, 0.04)	0.0584		
	CYCLE33_DAY1		-0.33 (0.40)		0.81 (0.43)	-1.14 (-2.29, 0.01)	0.0511		
	CYCLE35_DAY1		-0.42 (0.42)		0.82 (0.45)	-1.23 (-2.44, -0.03)	0.0453		
	CYCLE37_DAY1		-0.50 (0.44)		0.82 (0.47)	-1.32 (-2.58, -0.06)	0.0408		
	CYCLE39_DAY1		-0.58 (0.46)		0.83 (0.49)	-1.41 (-2.73, -0.08)	0.0371		
	CYCLE41_DAY1		-0.66 (0.48)		0.83 (0.52)	-1.49 (-2.87, -0.11)	0.0342		
	CYCLE43_DAY1		-0.74 (0.50)		0.84 (0.54)	-1.58 (-3.02, -0.14)	0.0317		
	CYCLE45_DAY1		-0.82 (0.52)		0.85 (0.56)	-1.67 (-3.17, -0.16)	0.0297		
	CYCLE47_DAY1		-0.90 (0.54)		0.85 (0.59)	-1.75 (-3.32, -0.19)	0.0279		
	CYCLE49_DAY1		-0.98 (0.56)		0.86 (0.61)	-1.84 (-3.47, -0.22)	0.0265		
	CYCLE51_DAY1		-1.06 (0.58)		0.87 (0.64)	-1.93 (-3.62, -0.24)	0.0252		
	CYCLE53_DAY1		-1.14 (0.60)		0.87 (0.66)	-2.01 (-3.77, -0.26)	0.0241		
	CYCLE55_DAY1		-1.22 (0.62)		0.88 (0.68)	-2.10 (-3.92, -0.29)	0.0232		
	CYCLE57_DAY1		-1.30 (0.65)		0.88 (0.71)	-2.19 (-4.07, -0.31)	0.0224		
	CYCLE59_DAY1		-1.38 (0.67)		0.89 (0.73)	-2.28 (-4.22, -0.33)	0.0216		
	CYCLE61_DAY1		-1.47 (0.69)		0.90 (0.76)	-2.36 (-4.37, -0.36)	0.0210		
	CYCLE63_DAY1		-1.55 (0.71)		0.90 (0.78)	-2.45 (-4.52, -0.38)	0.0204		
	CYCLE65_DAY1		-1.63 (0.73)		0.91 (0.81)	-2.54 (-4.67, -0.40)	0.0199		
	OVERALL	166	0.20 (0.29)	171	0.77 (0.30)	-0.56 (-1.39, 0.26)	0.1792	-0.15 (-0.36, 0.07)	0.1807

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	53 (31.9)	48 (28.1)
Number of censored subjects, n (%)	113 (68.1)	123 (71.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	73.7 (65.5, 80.2)	75.8 (67.9, 82.1)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	61.0 (51.6, 69.1)	63.1 (52.5, 72.0)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	59.6 (50.0, 67.9)	58.4 (46.7, 68.5)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	57.2 (46.8, 66.3)	58.4 (46.7, 68.5)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	57.2 (46.8, 66.3)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	11.4 (9.3, 18.6)	12.9 (5.7, 18.8)
Median (95% CI)	NE (26.8, NE)	NE (25.8, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.92 (0.62, 1.37)	
p-value [5]	0.6918	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.93 (0.63, 1.37)	
p-value [5]	0.7118	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

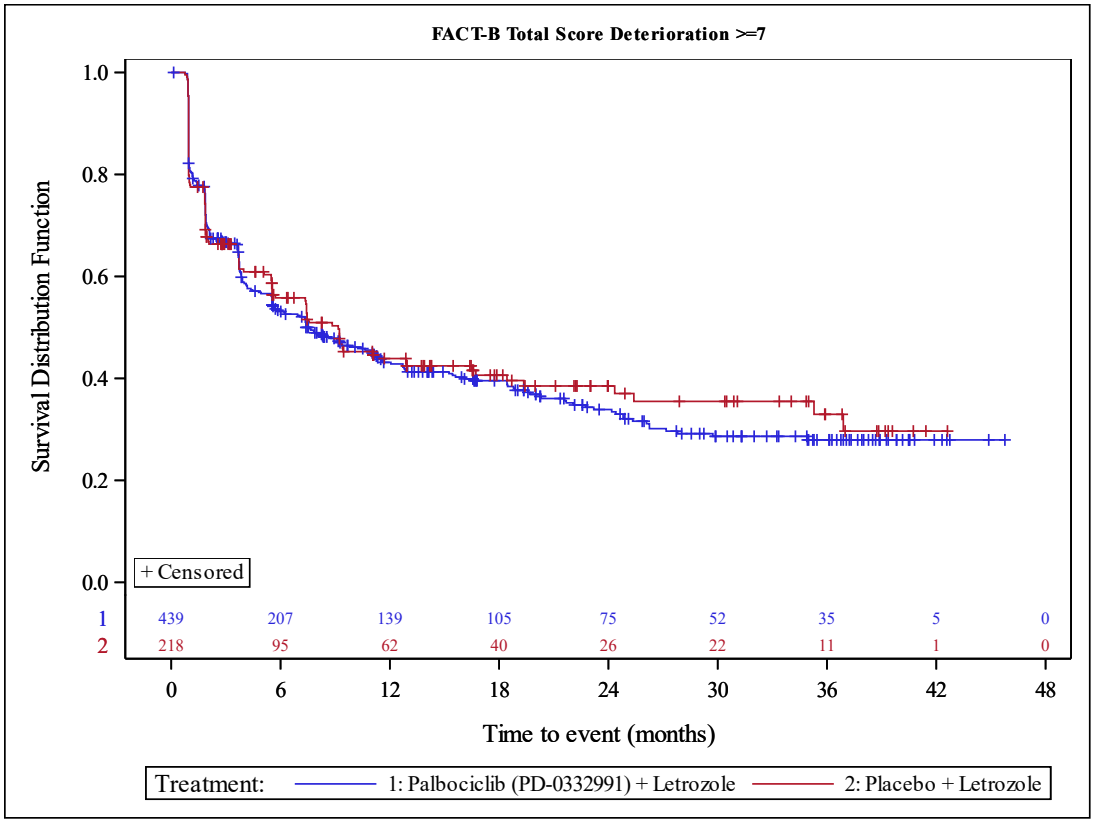
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=166)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	104 (62.7)	95 (55.6)
Number of censored subjects, n (%)	62 (37.3)	76 (44.4)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	38.3 (30.4, 46.1)	46.7 (38.6, 54.3)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	30.7 (23.0, 38.7)	39.2 (30.5, 47.8)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	29.4 (21.6, 37.5)	32.7 (23.1, 42.6)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	29.4 (21.6, 37.5)	32.7 (23.1, 42.6)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.0, 1.9)	1.1 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	7.6 (5.6, 9.6)	7.4 (3.9, 15.1)
75%-ile (95% CI)	NE (20.7, NE)	NE (27.7, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.03 (0.78, 1.36)	
p-value [5]	0.8436	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.03 (0.78, 1.36)	
p-value [5]	0.8320	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

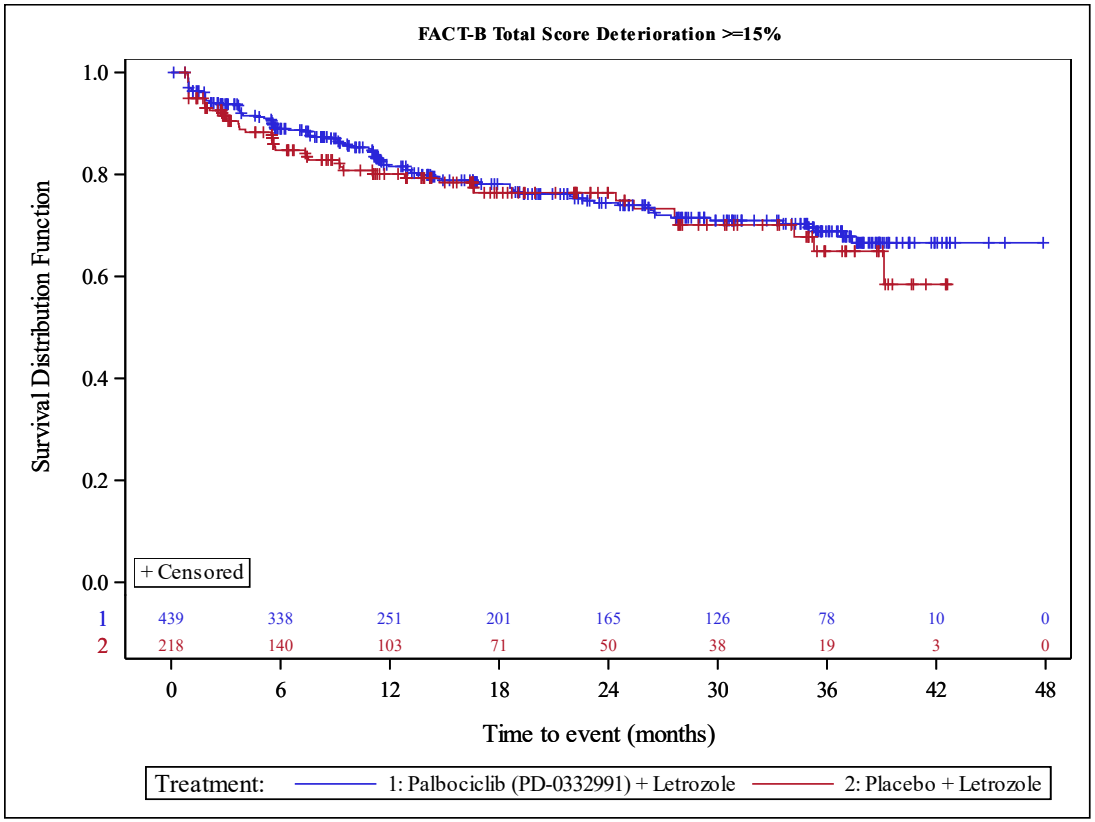
Anhang 4-G 1.10.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=7
PRO Analysis Set



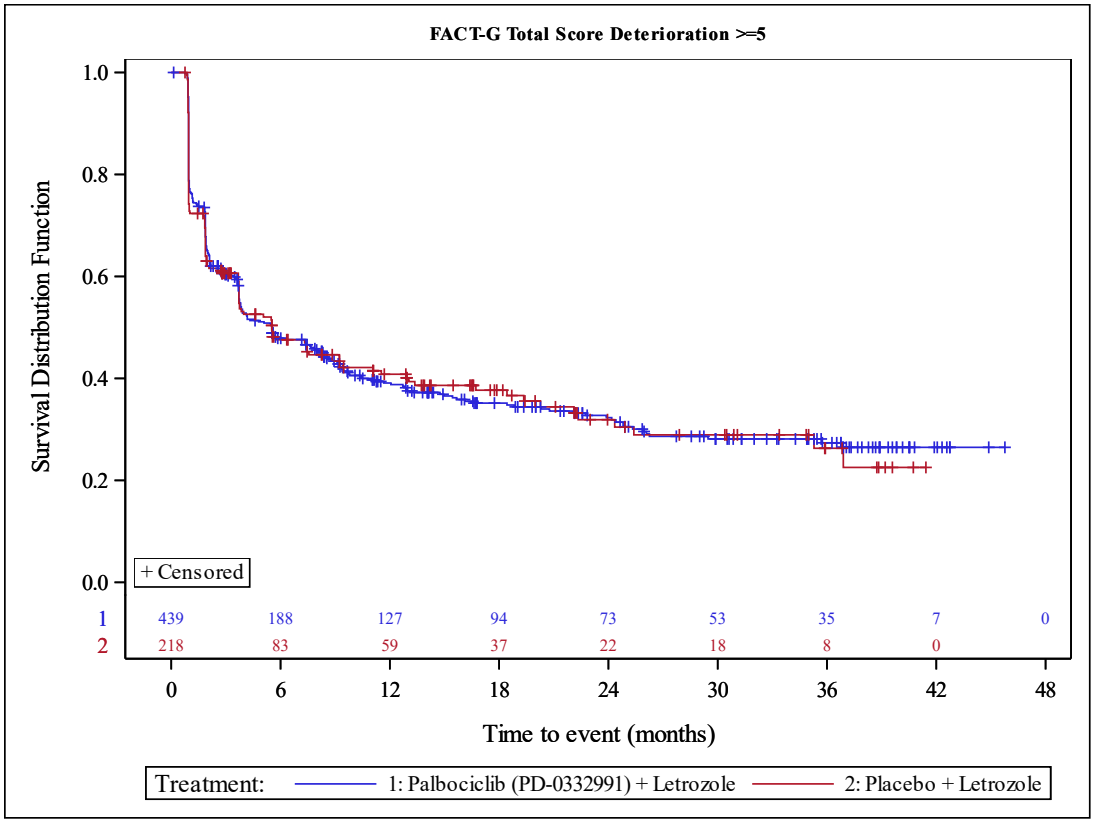
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



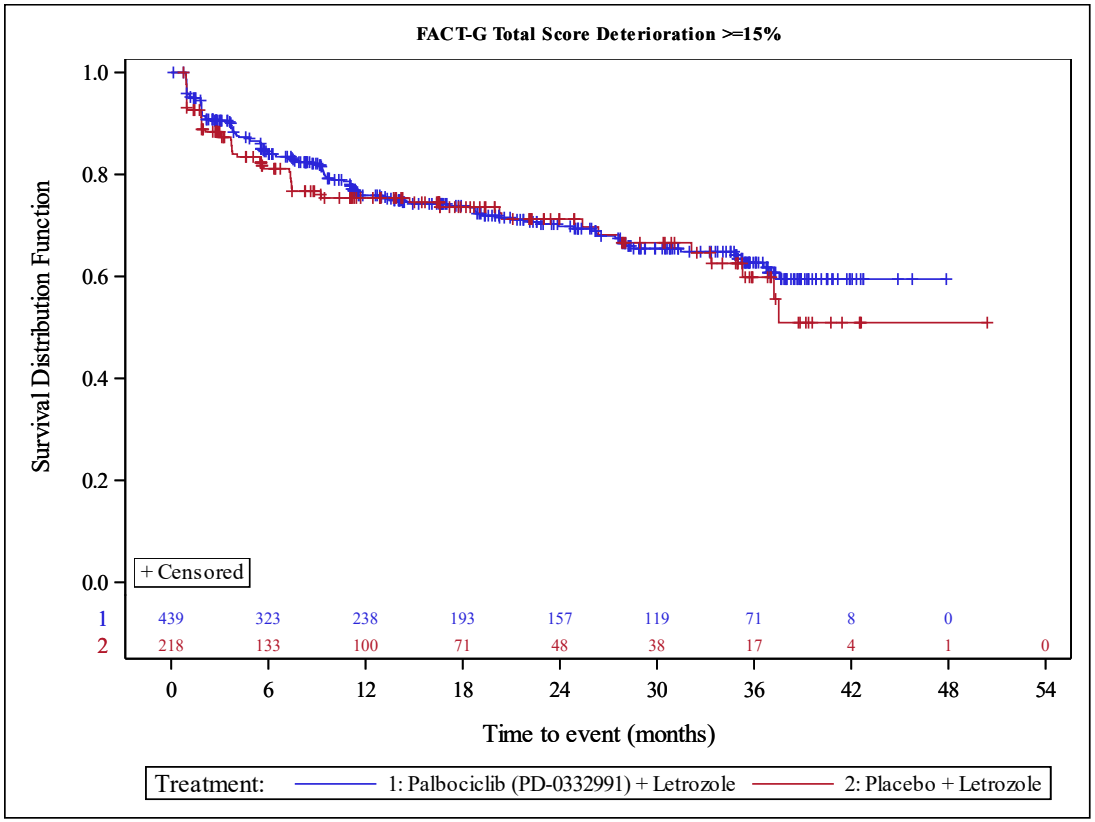
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set



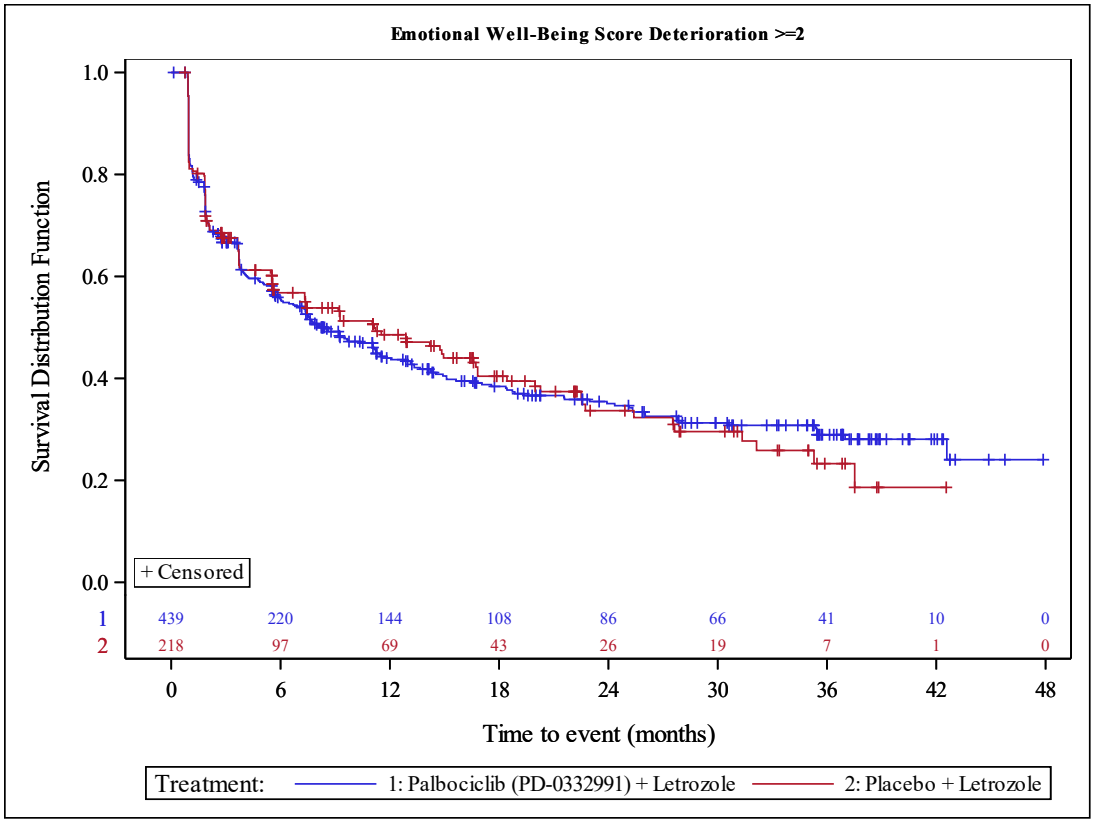
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



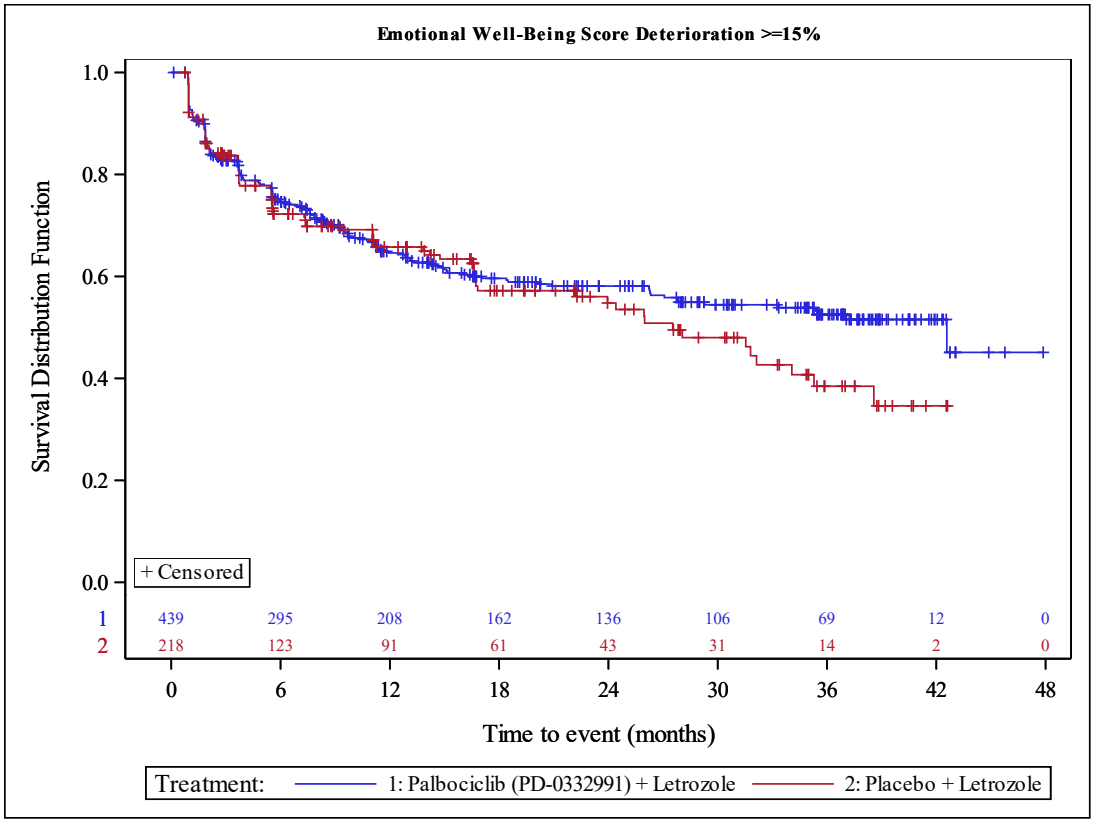
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



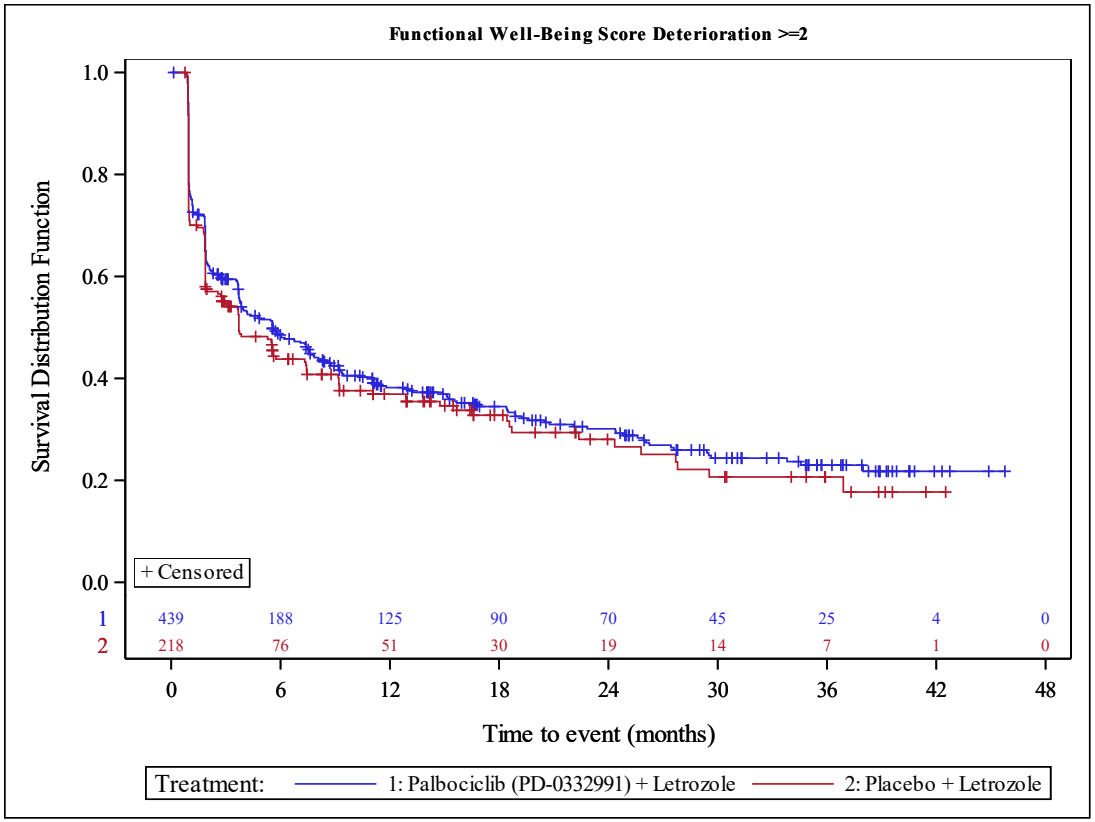
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



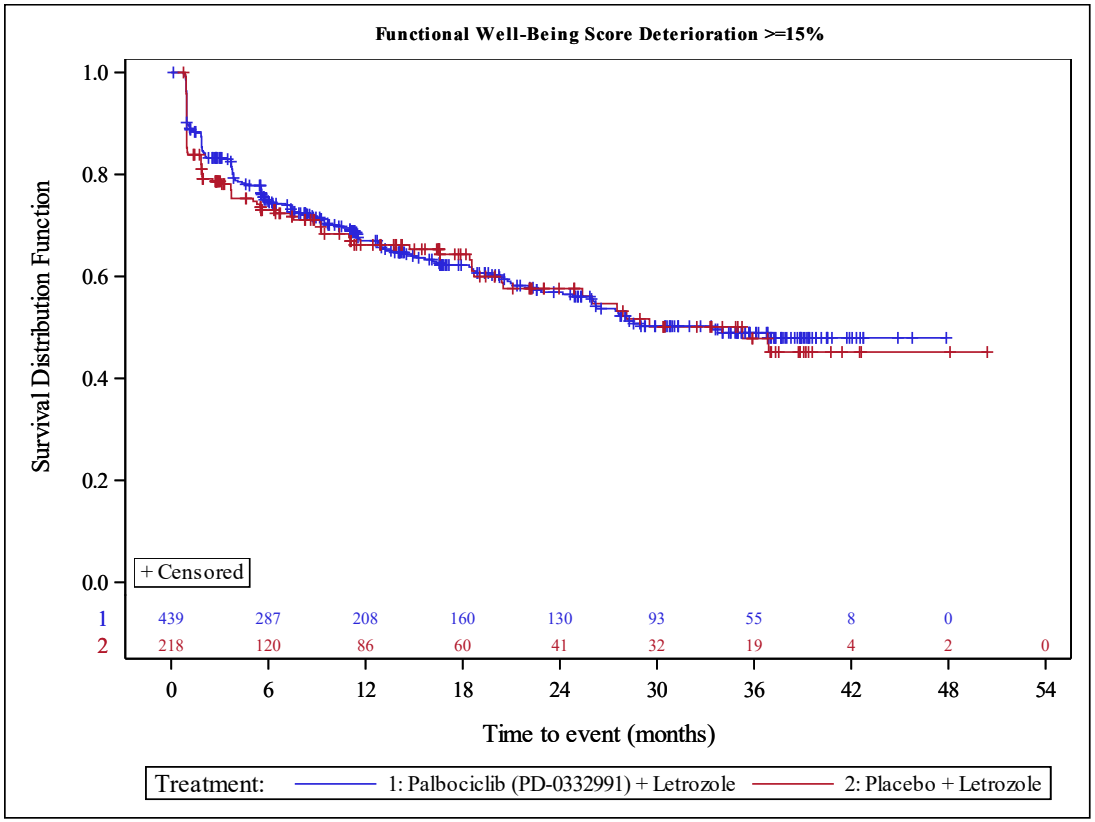
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



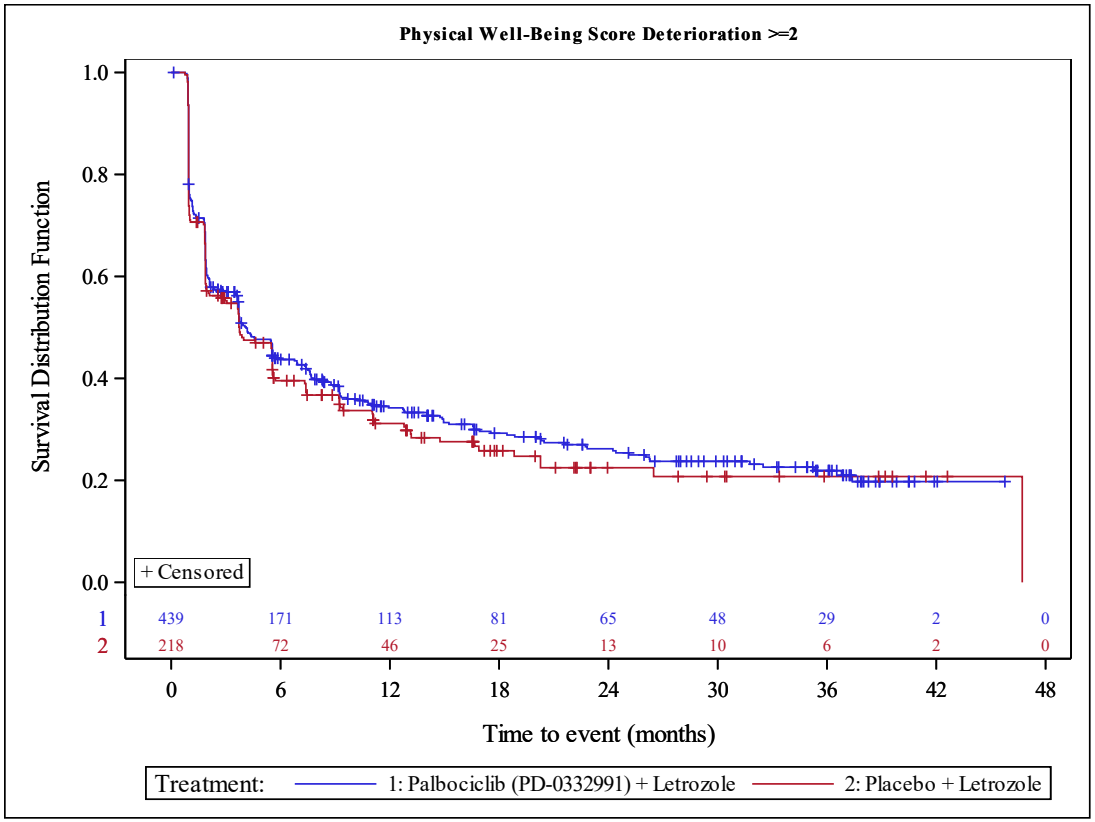
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



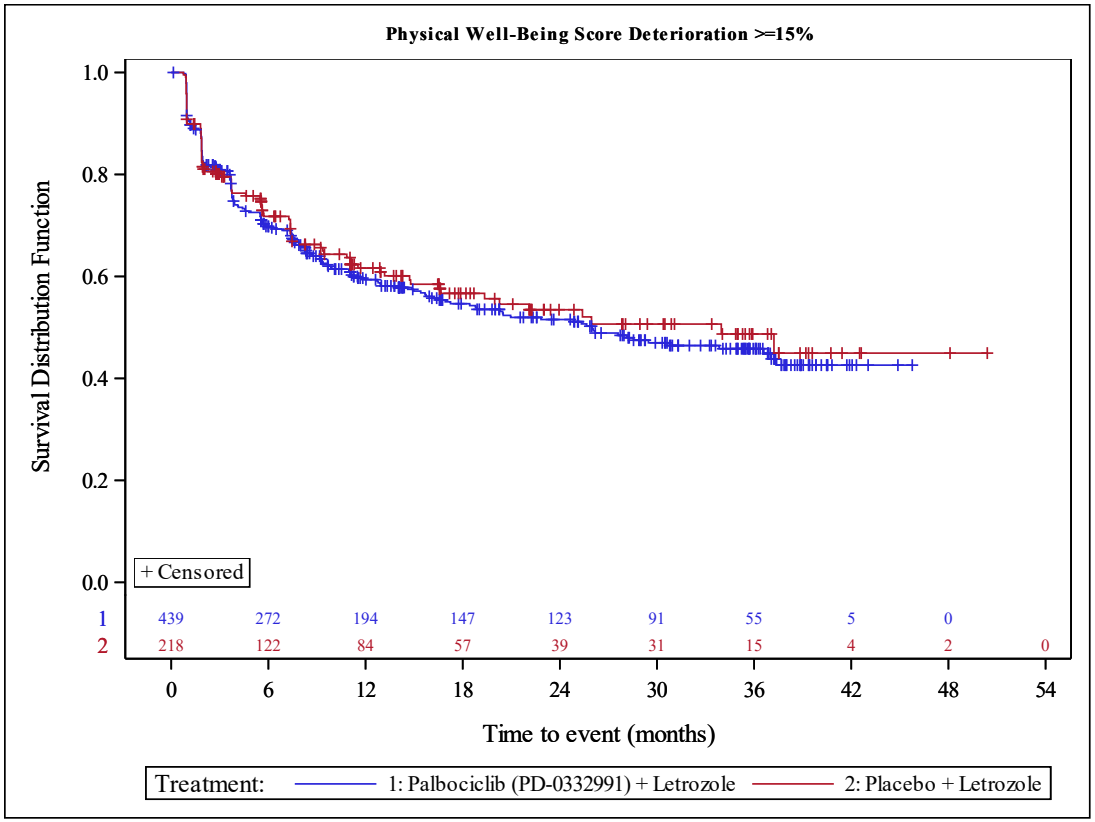
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



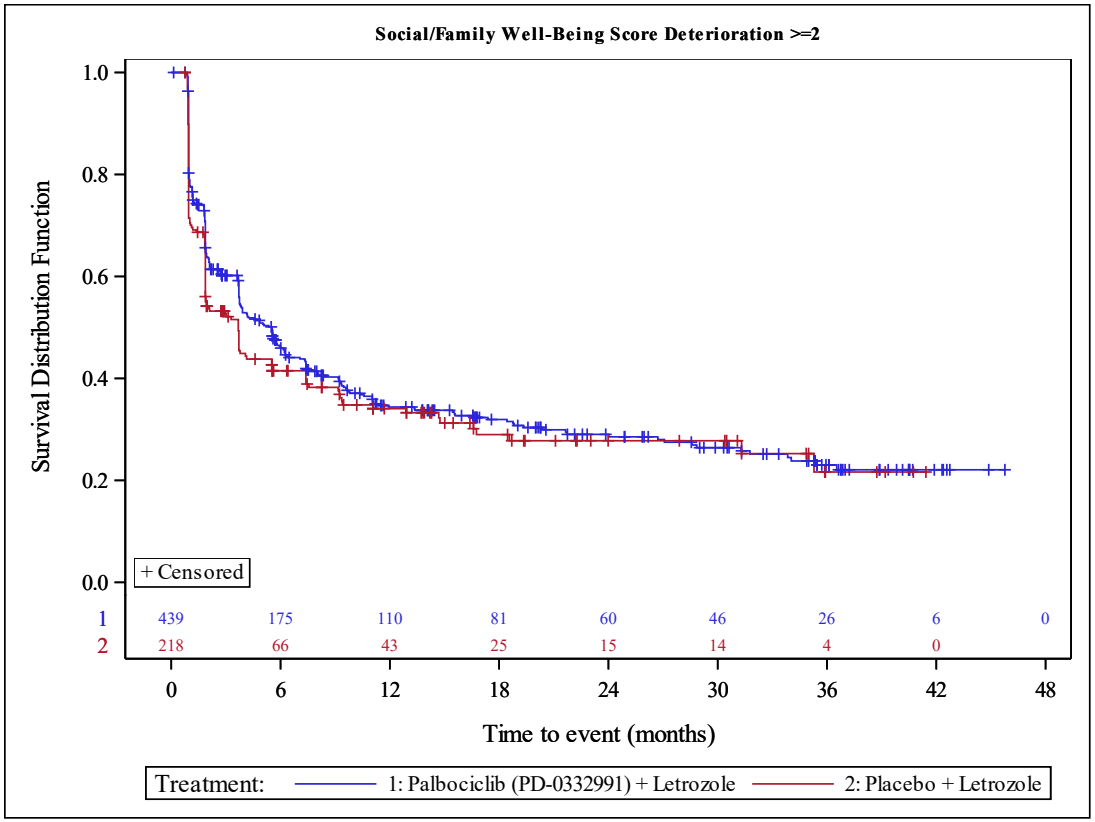
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



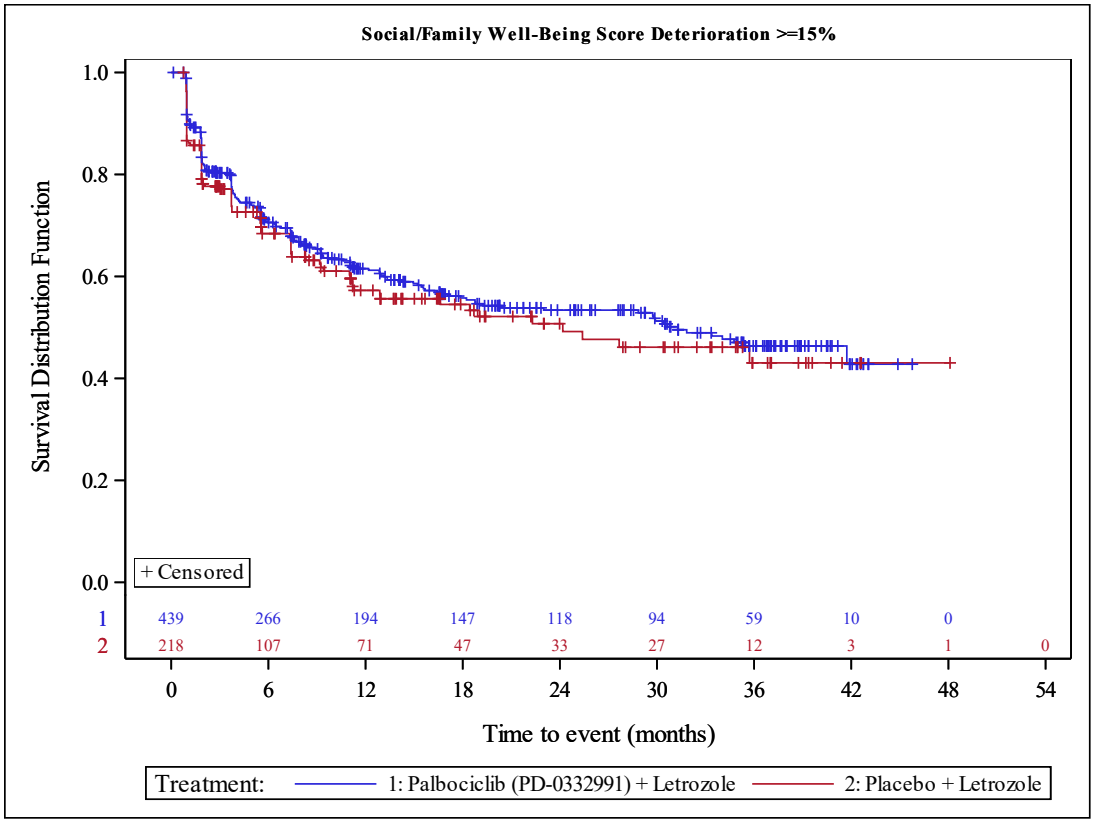
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



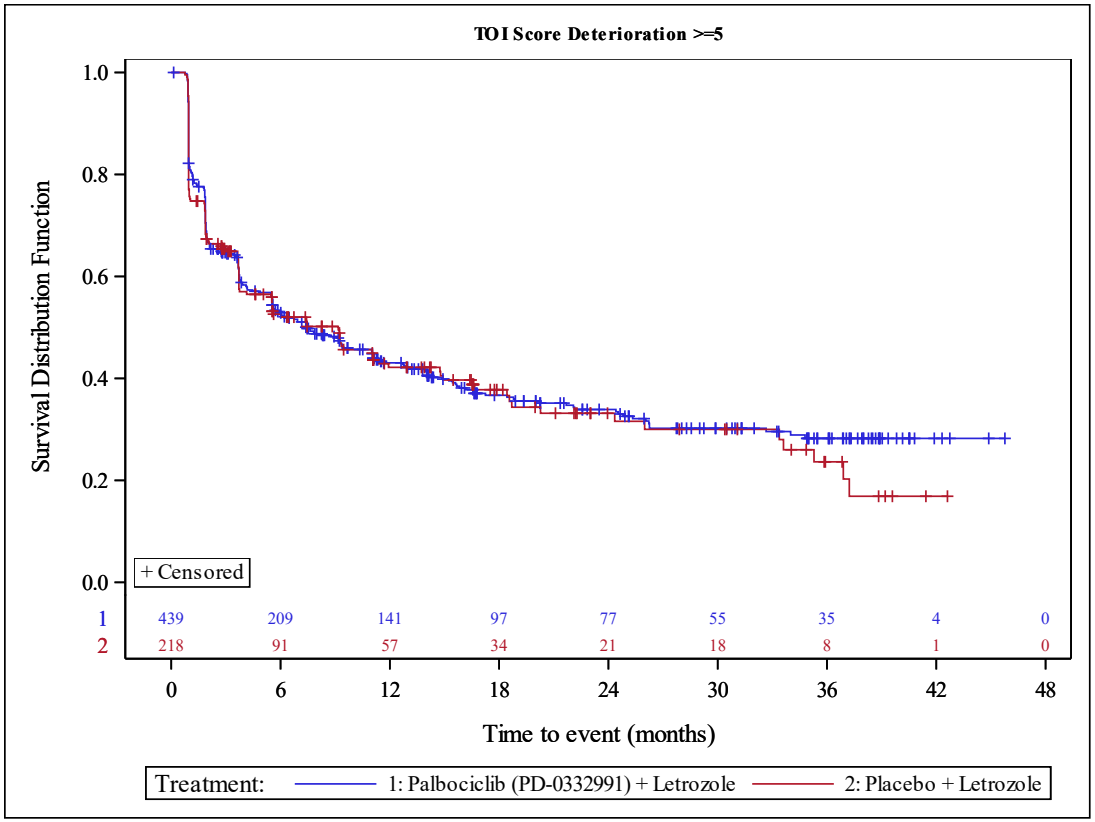
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



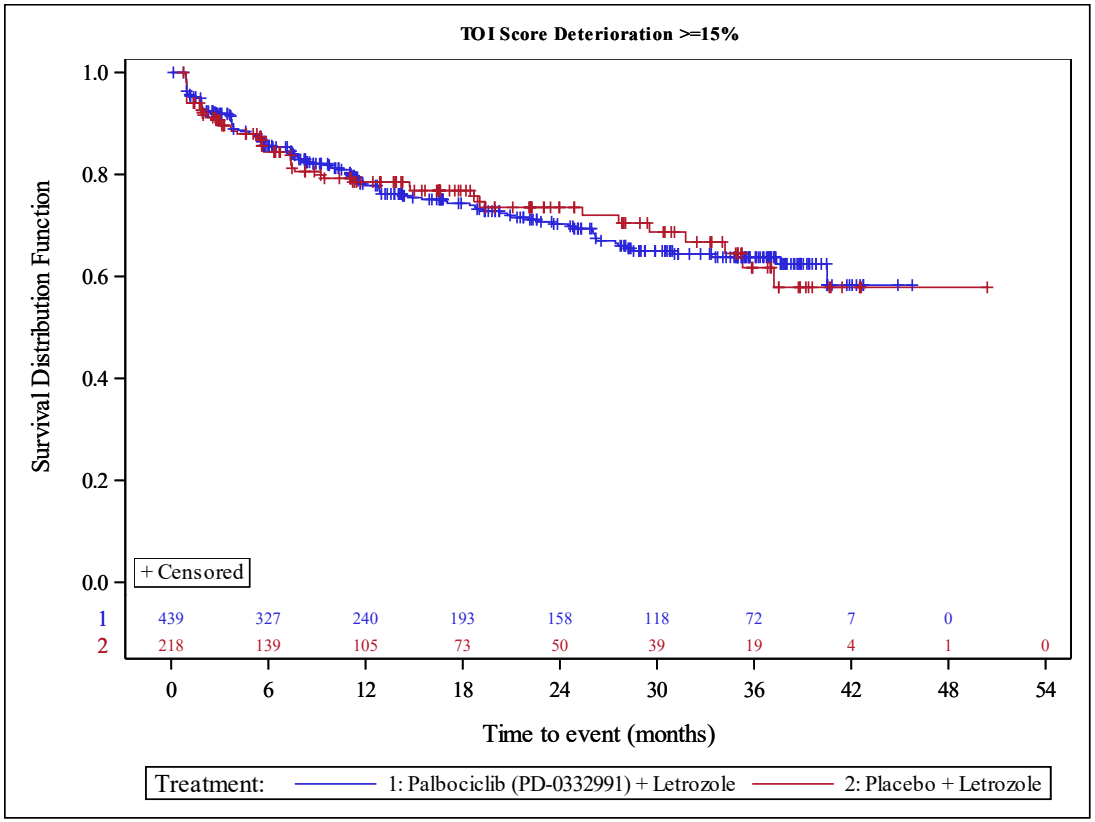
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to TOI Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set



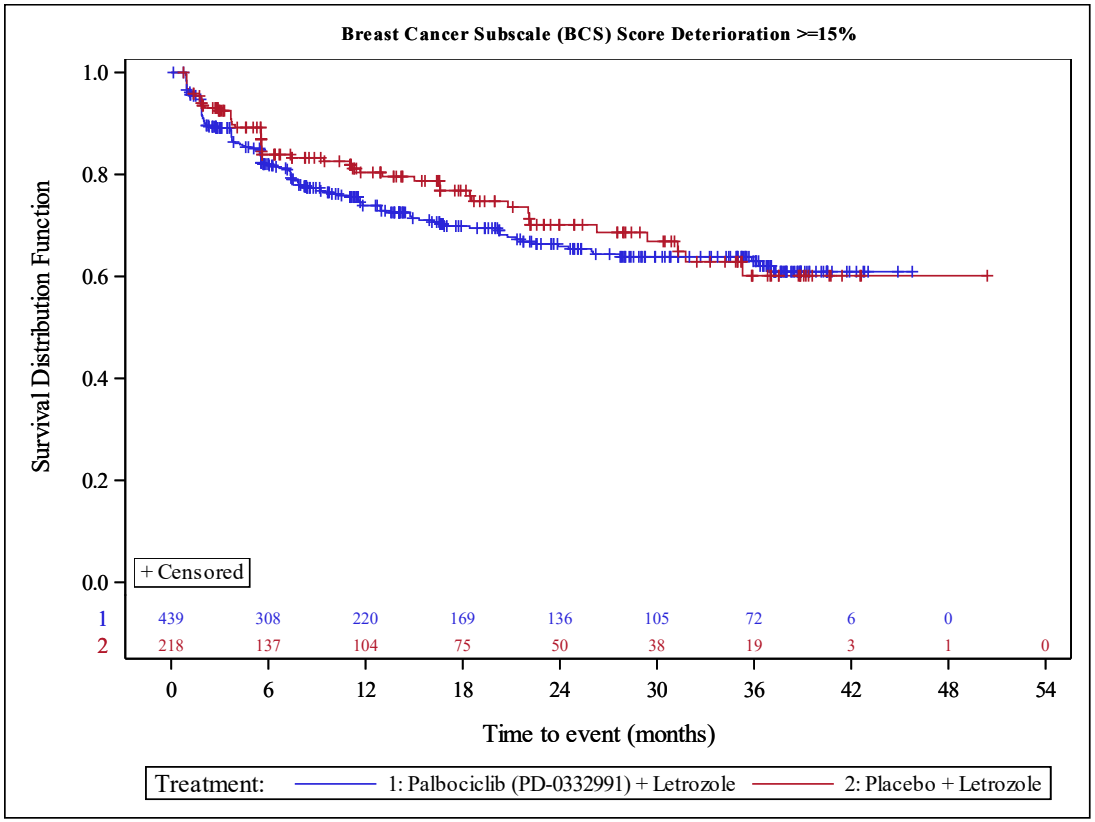
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to TOI Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



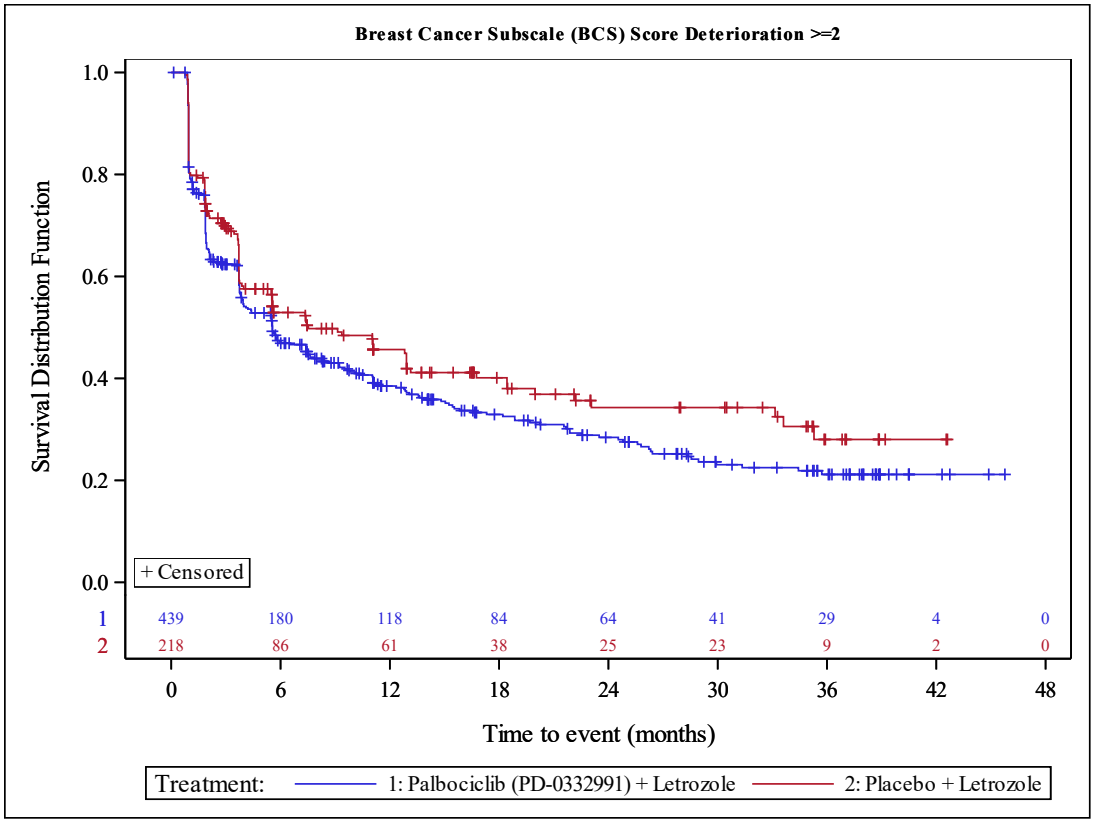
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

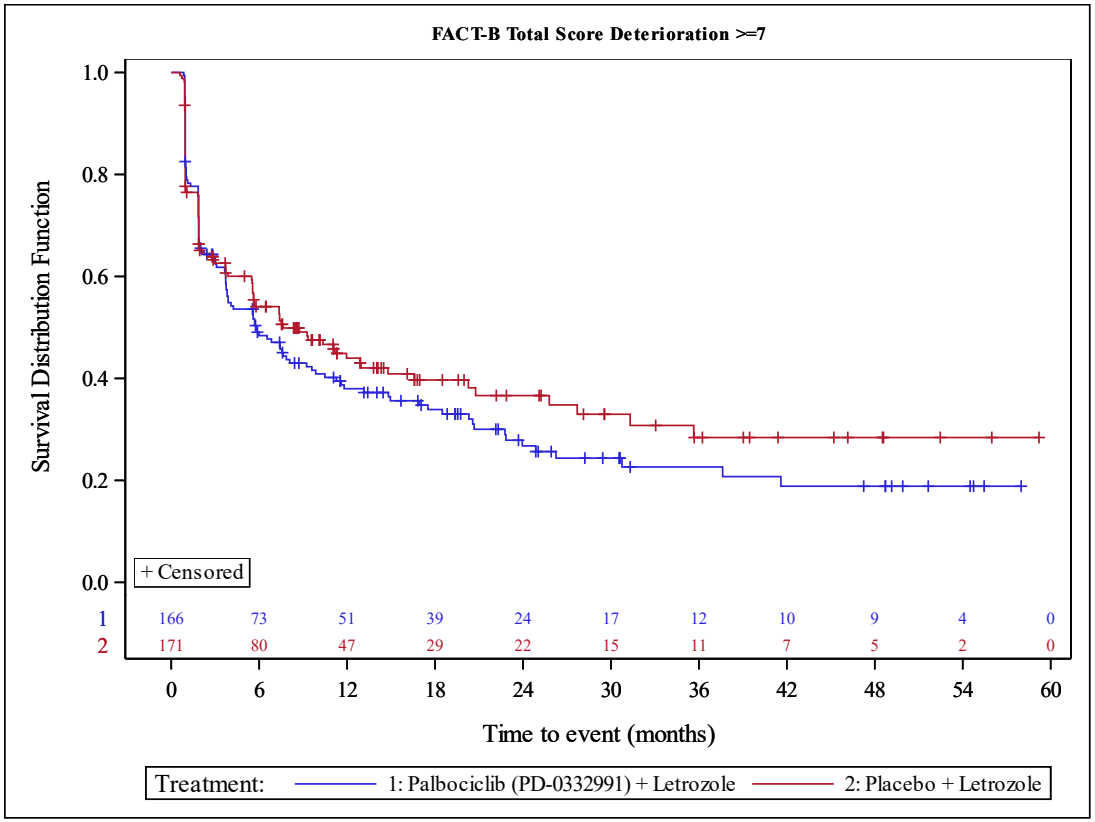
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

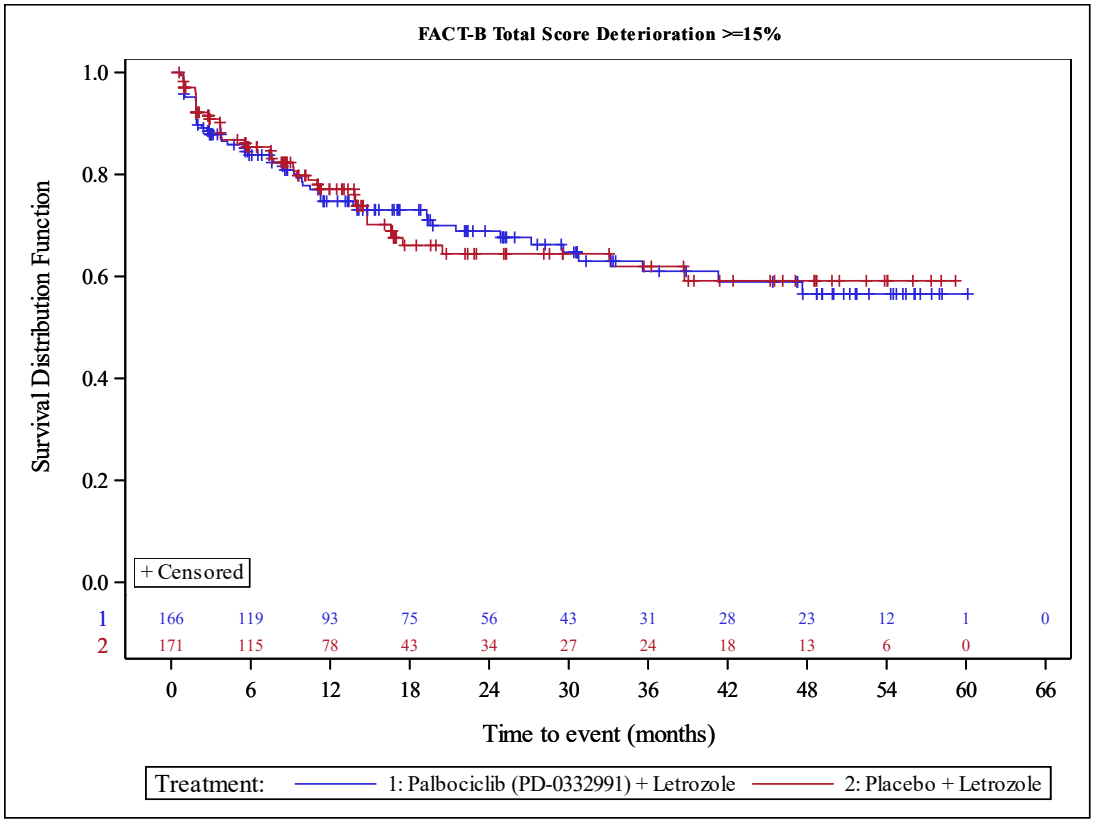
Anhang 4-G 1.10.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=7
PRO Analysis Set



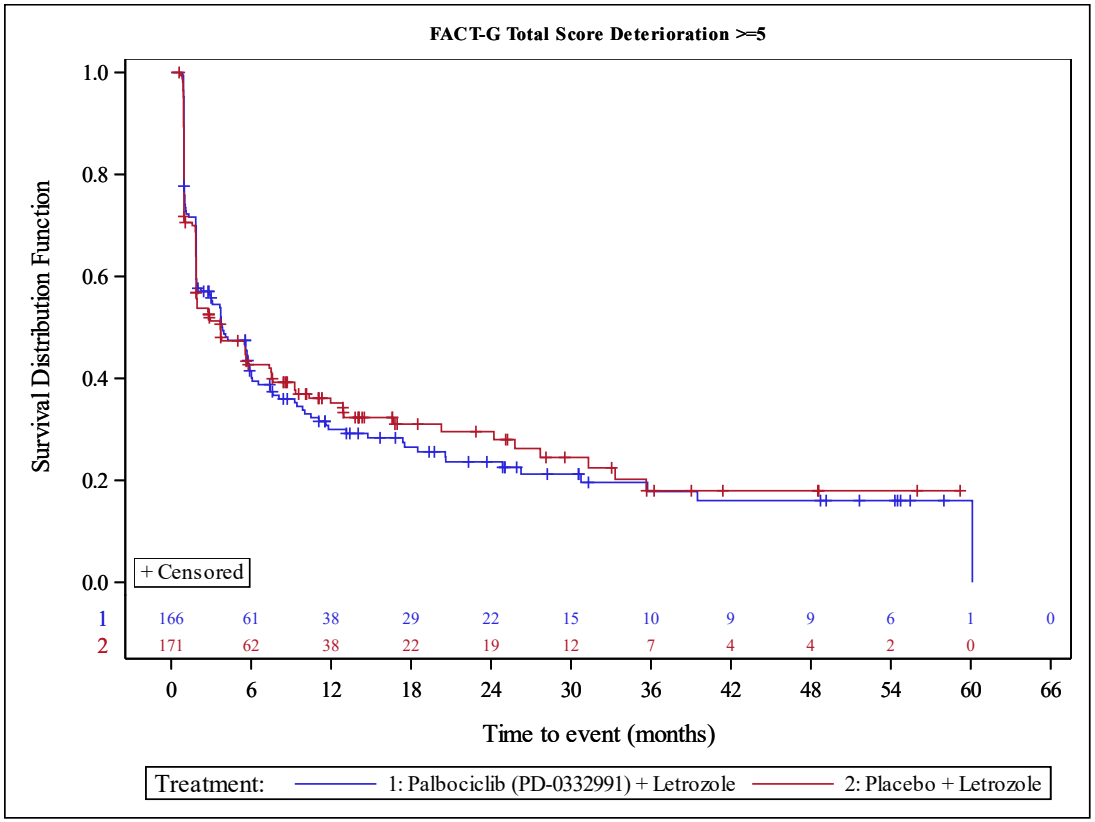
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



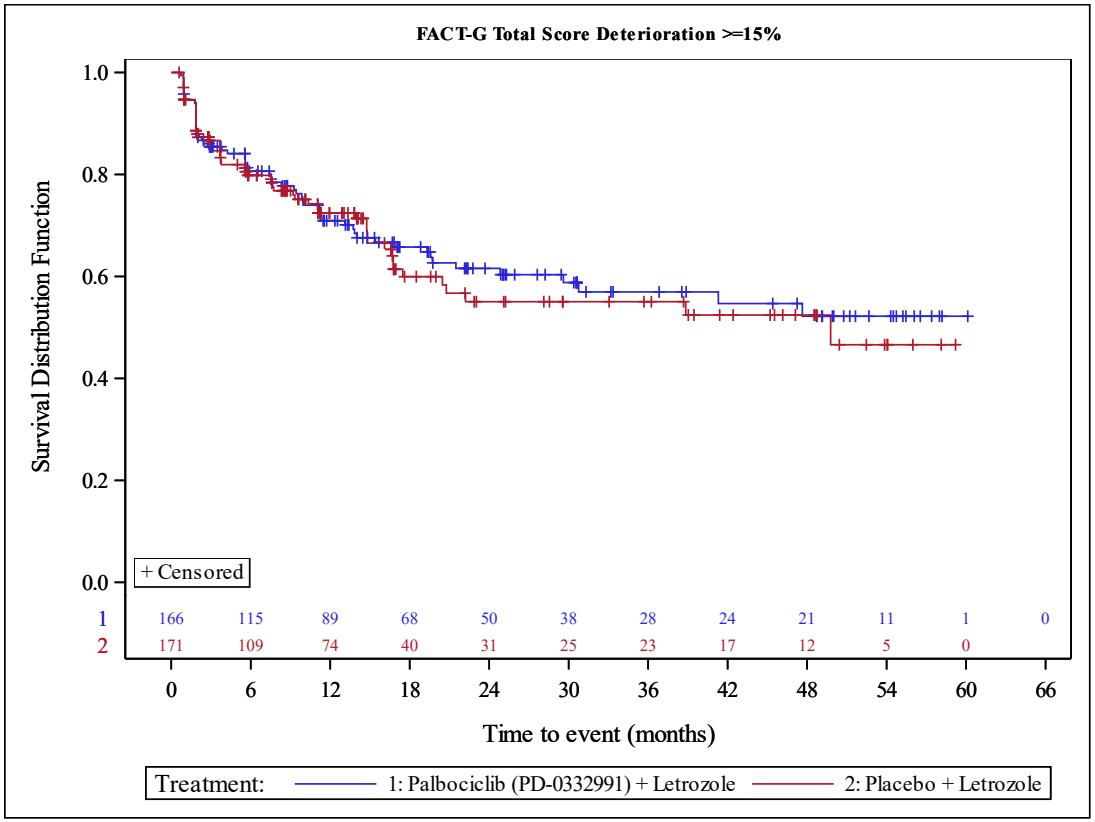
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set



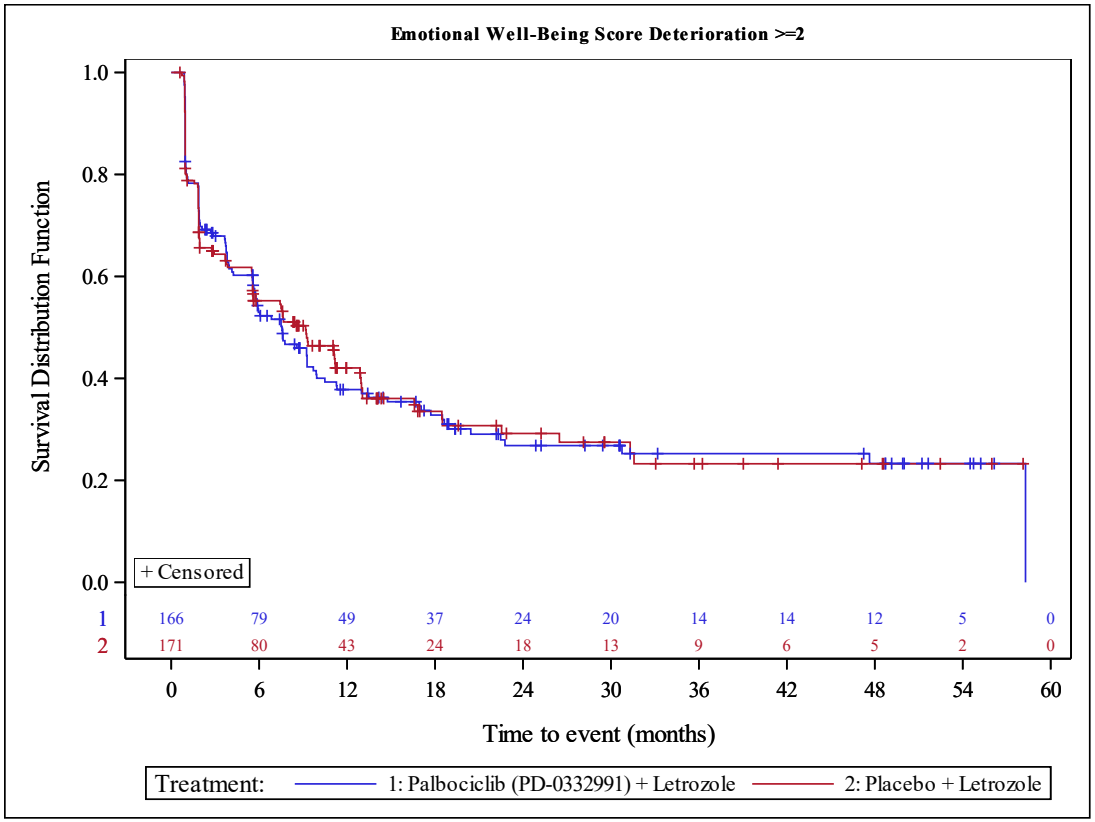
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



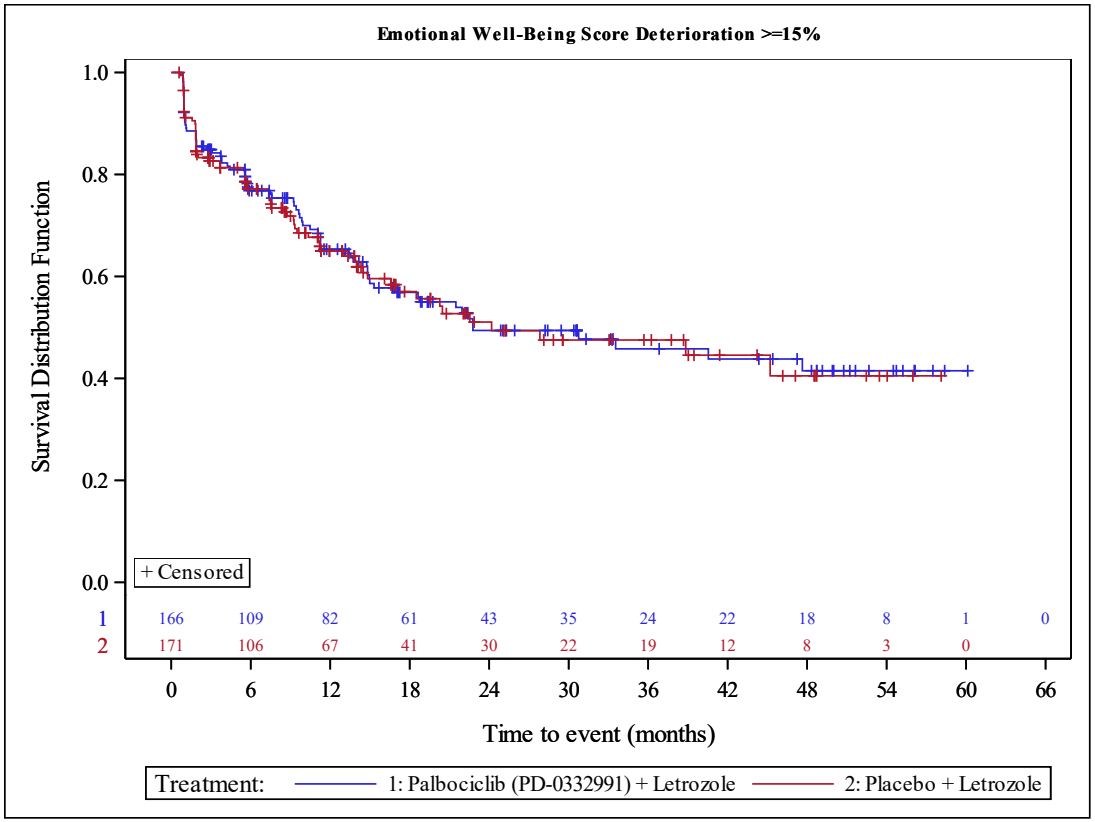
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



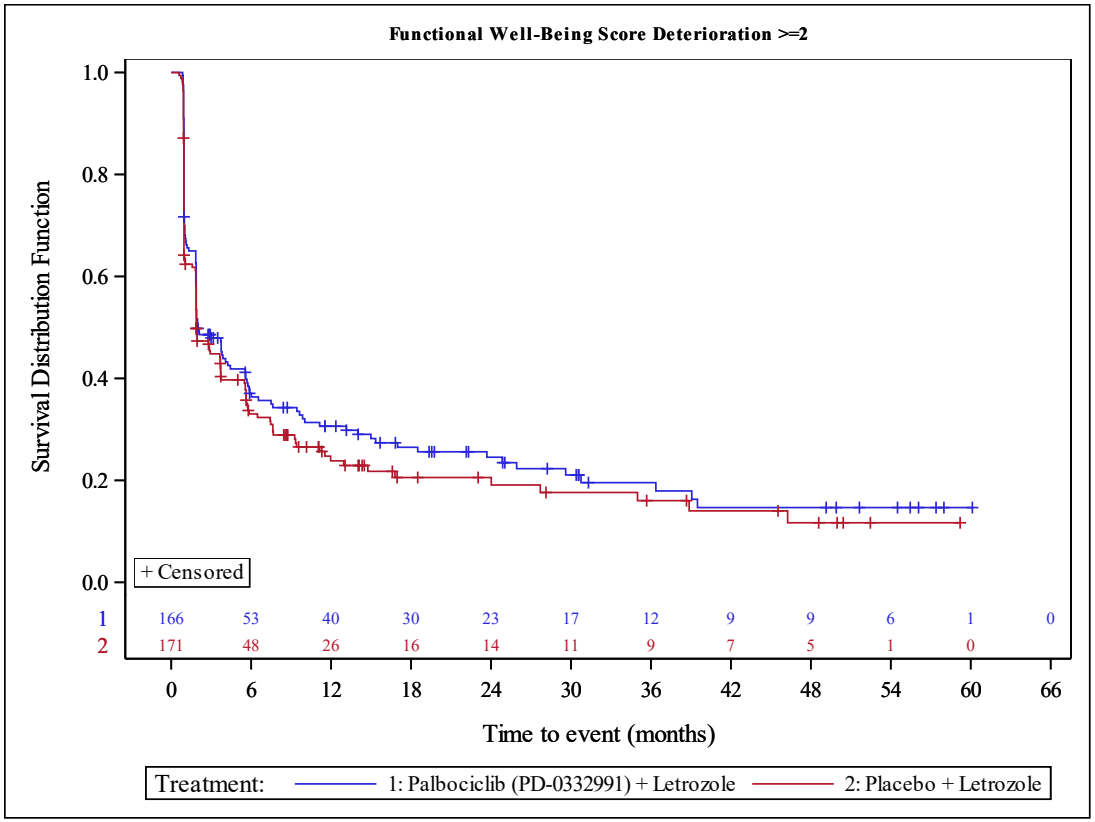
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



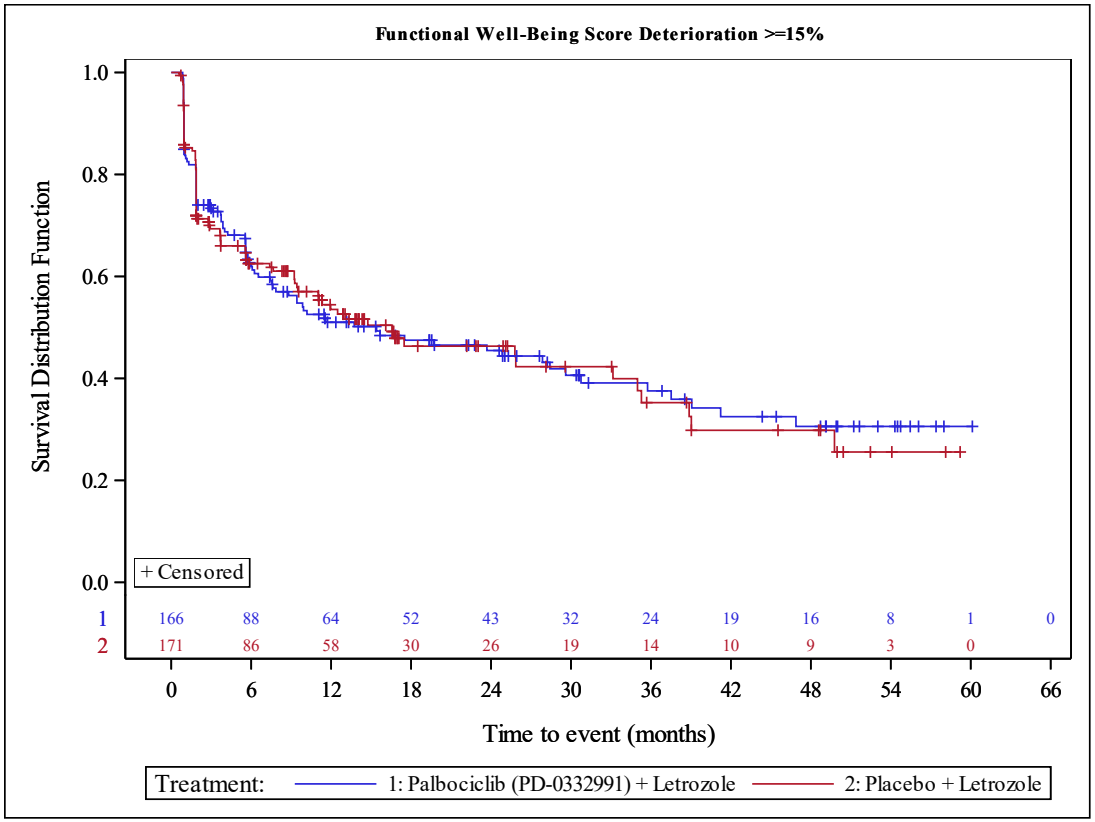
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



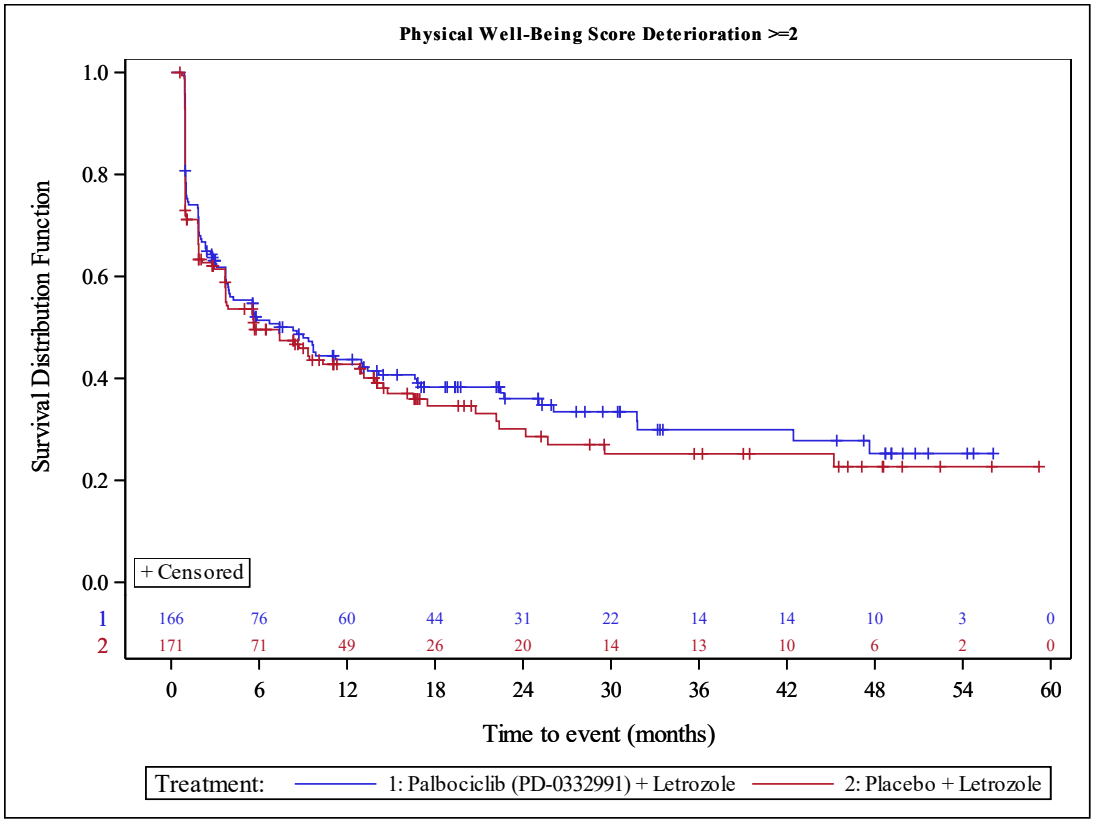
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



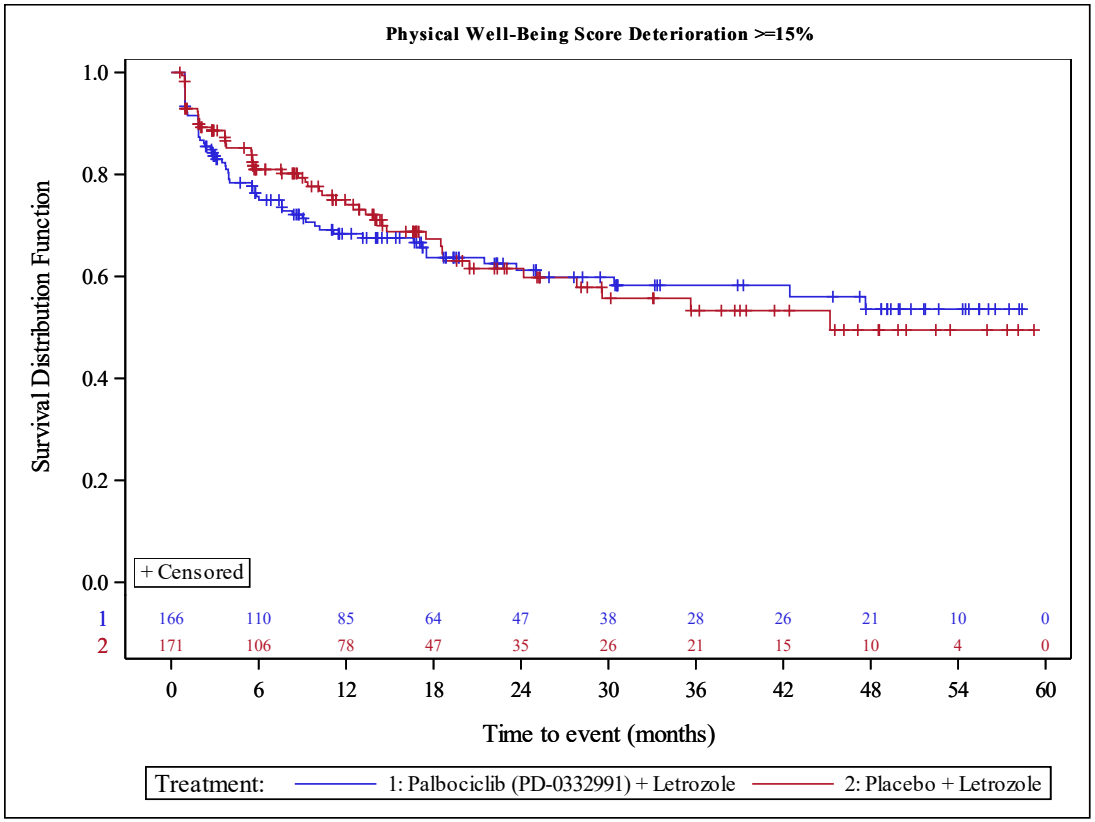
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



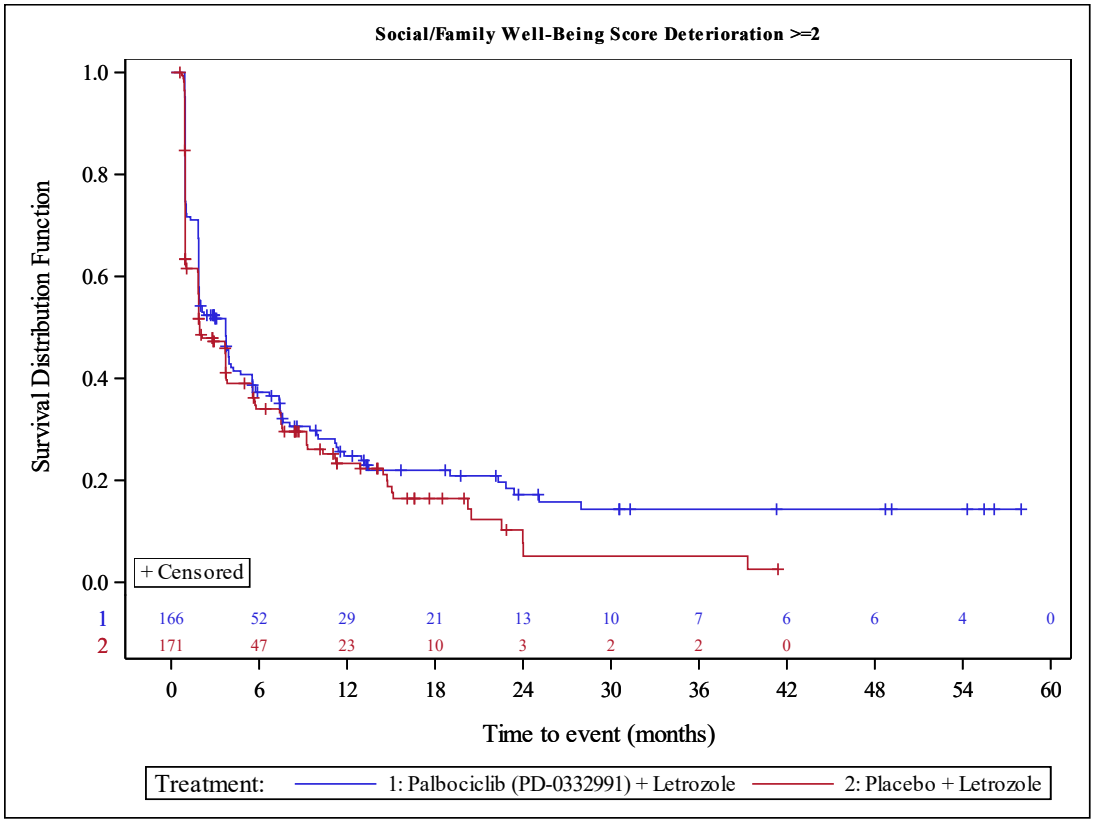
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



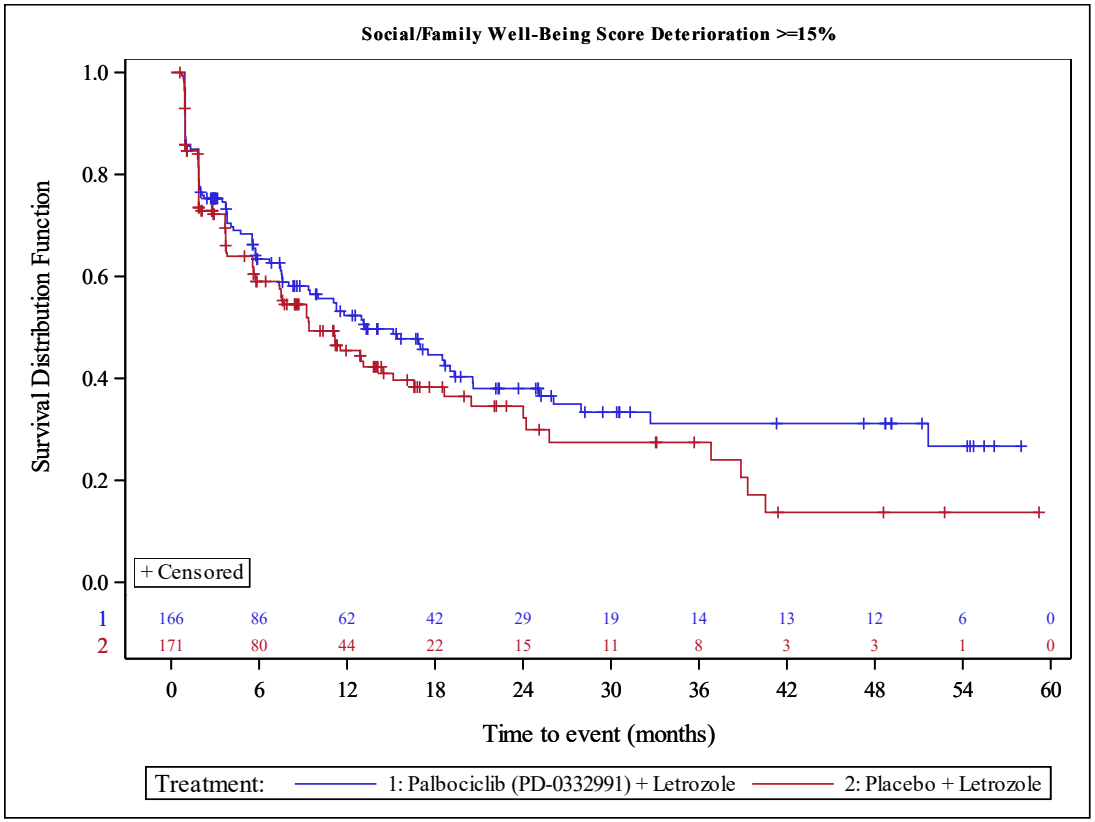
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



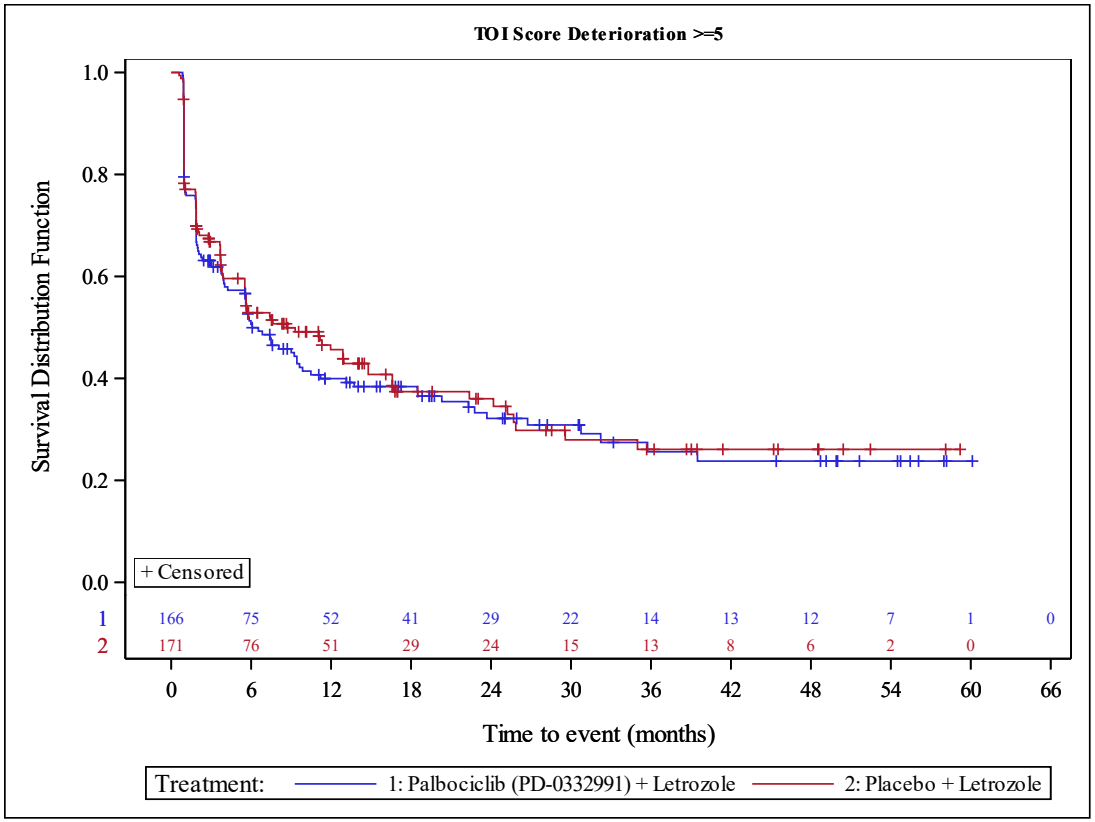
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



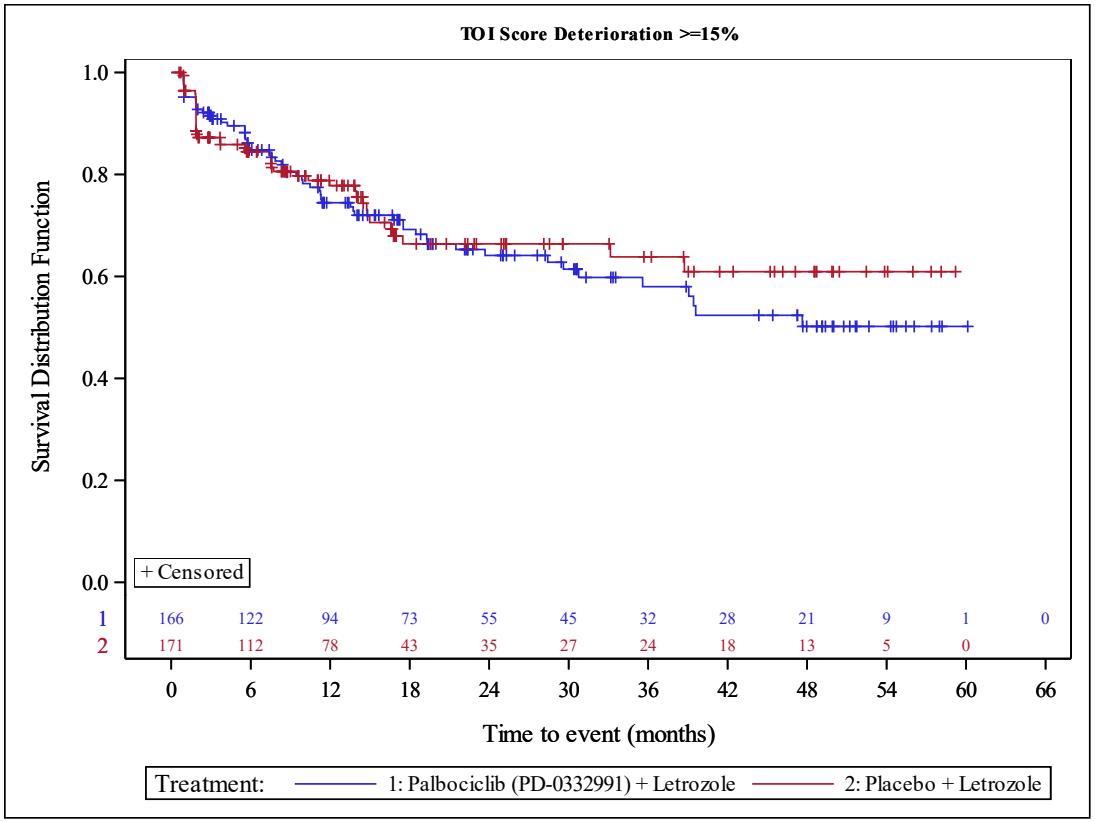
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to TOI Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set



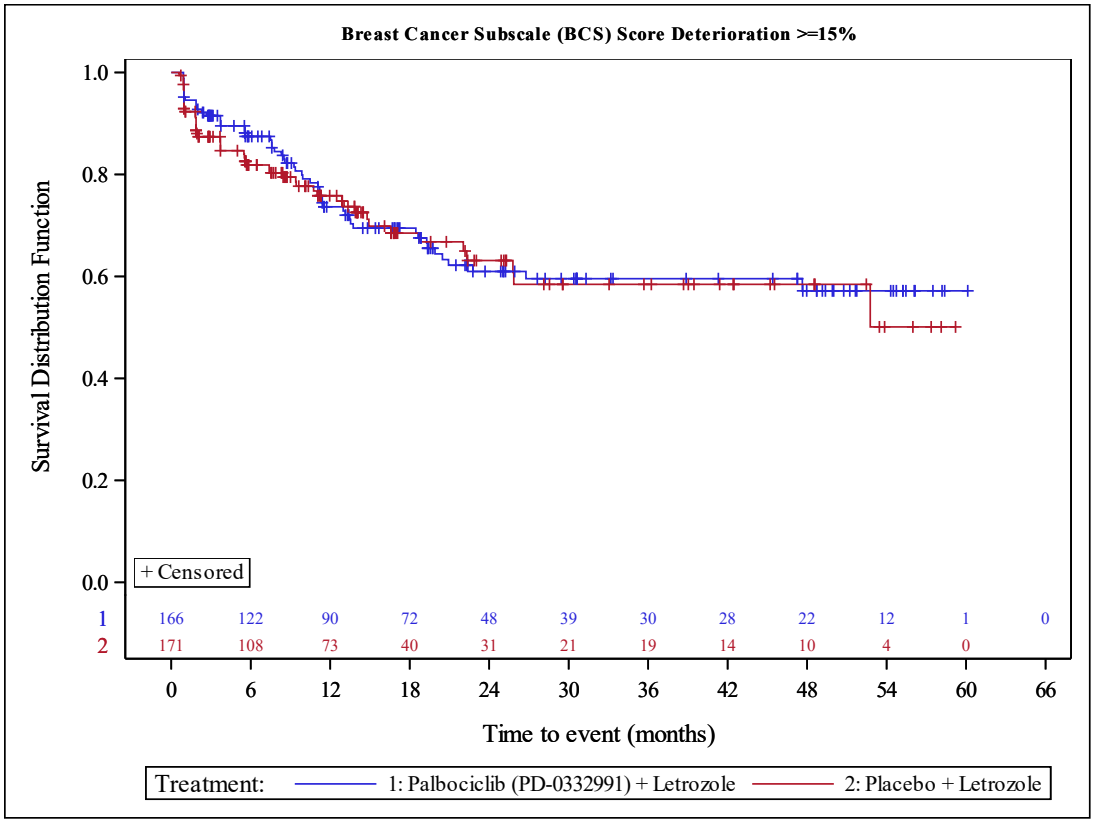
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to TOI Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



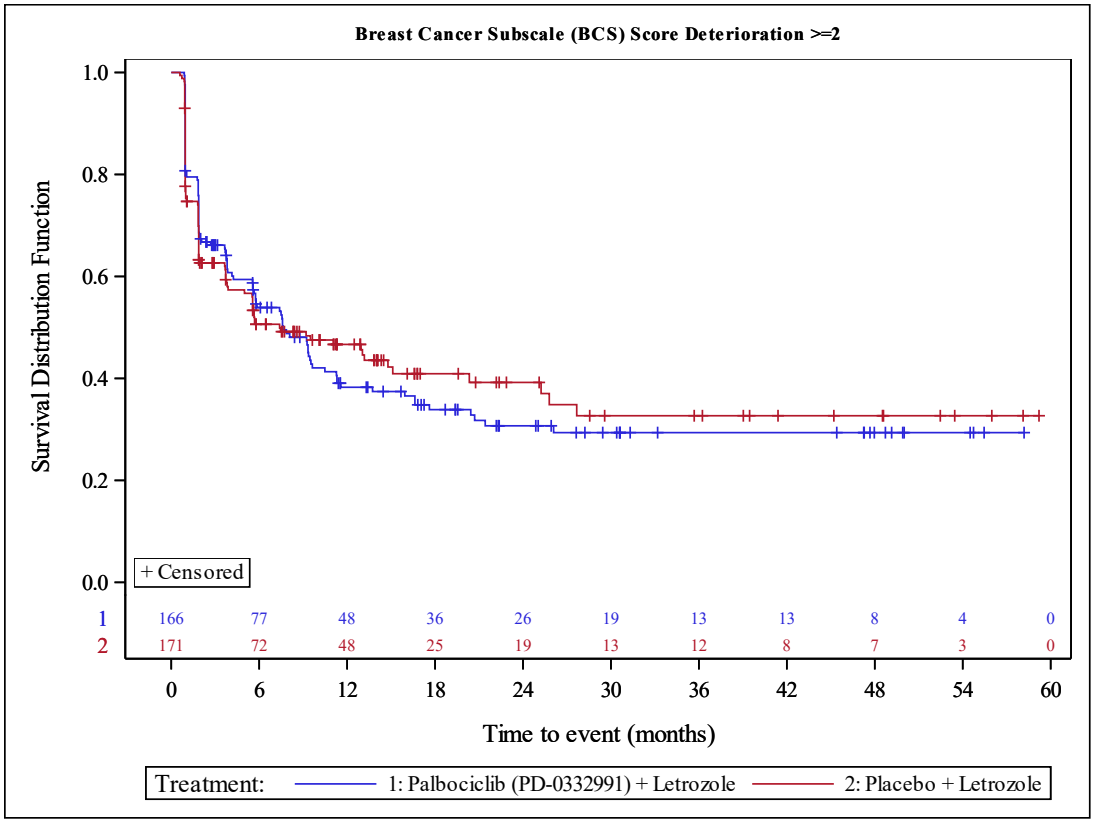
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

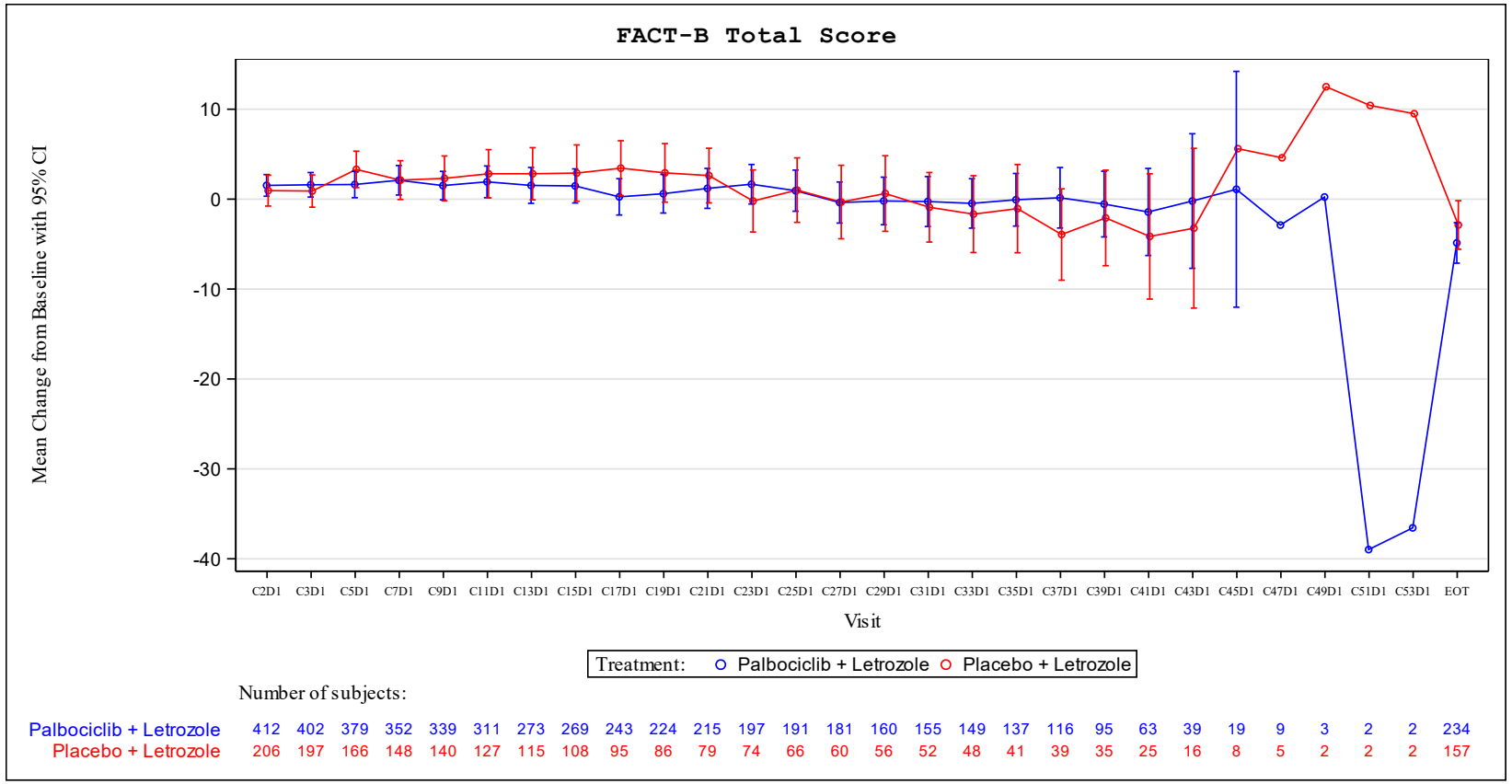
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

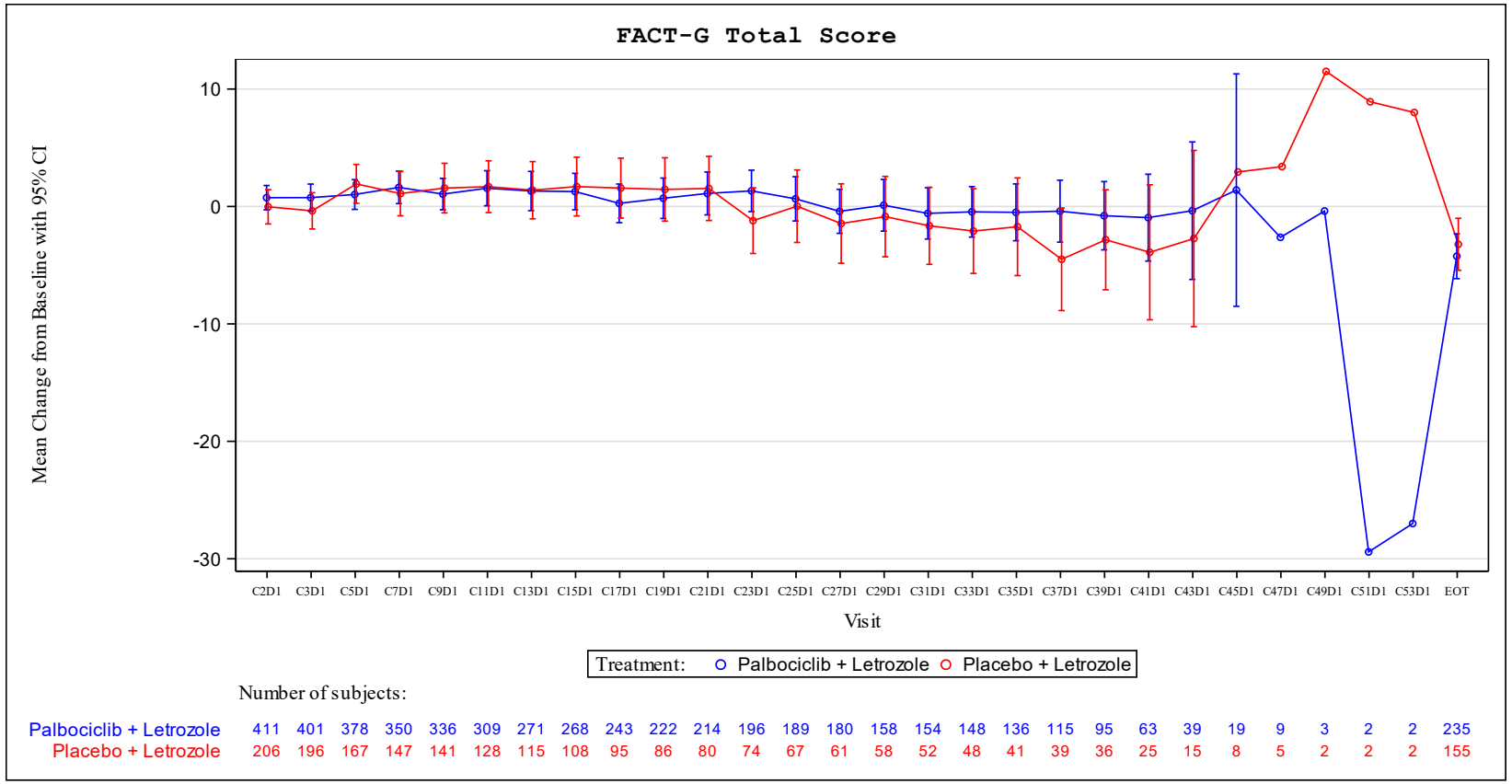
Anhang 4-G 1.10.5: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for FACT-B Total Score
PRO Analysis Set



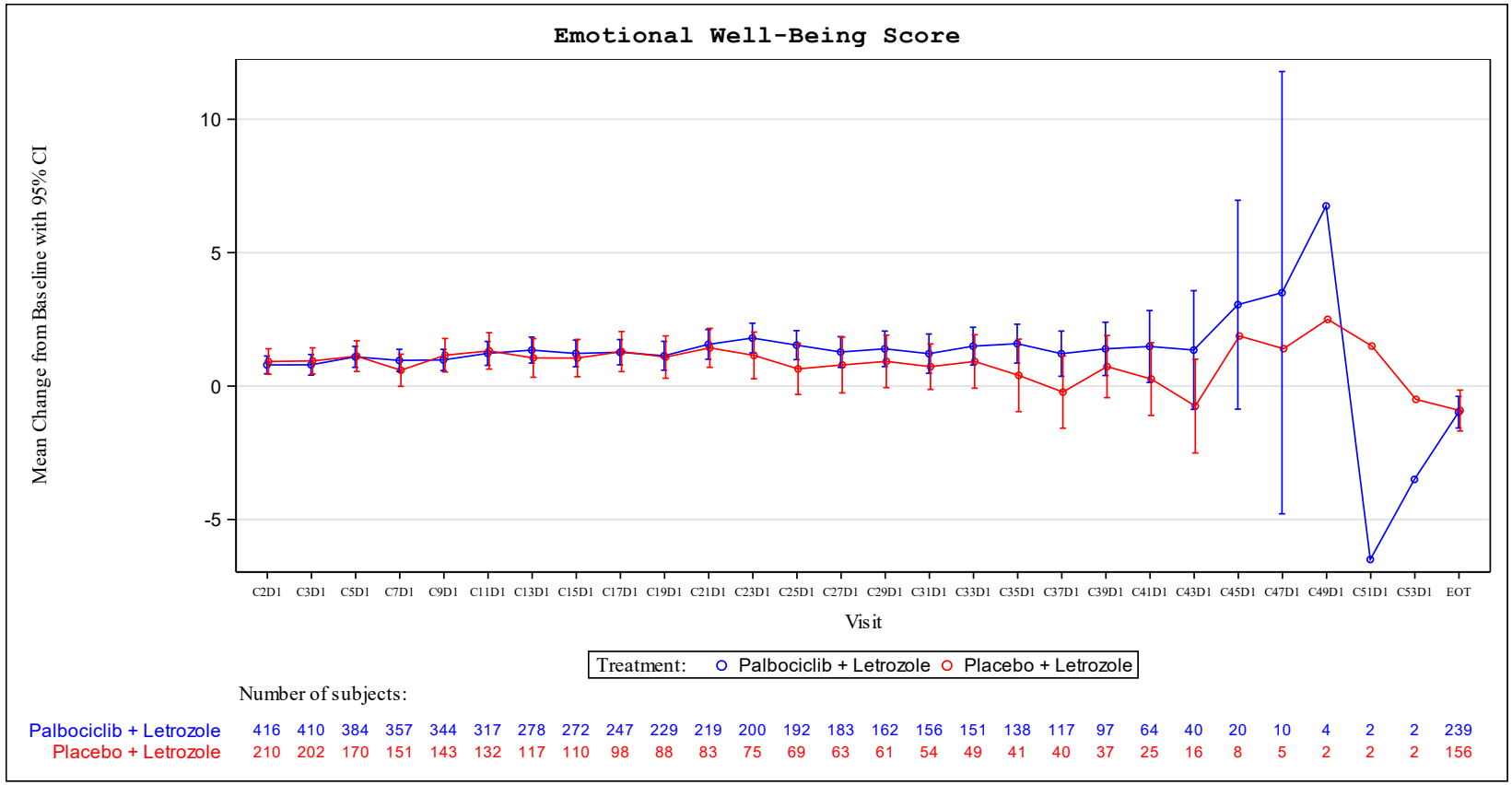
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for FACT-G Total Score
PRO Analysis Set



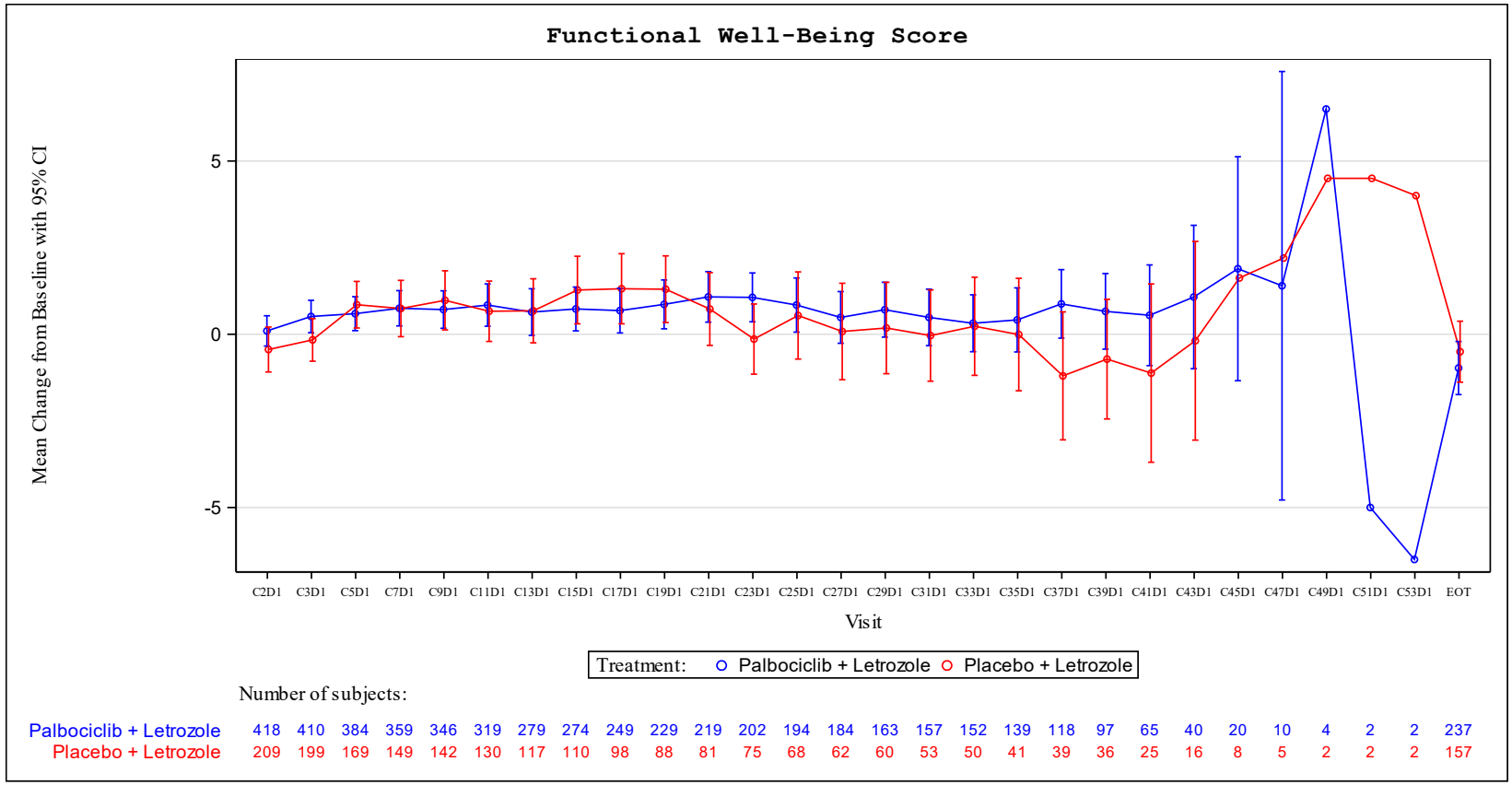
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Emotional Well-Being Score
PRO Analysis Set



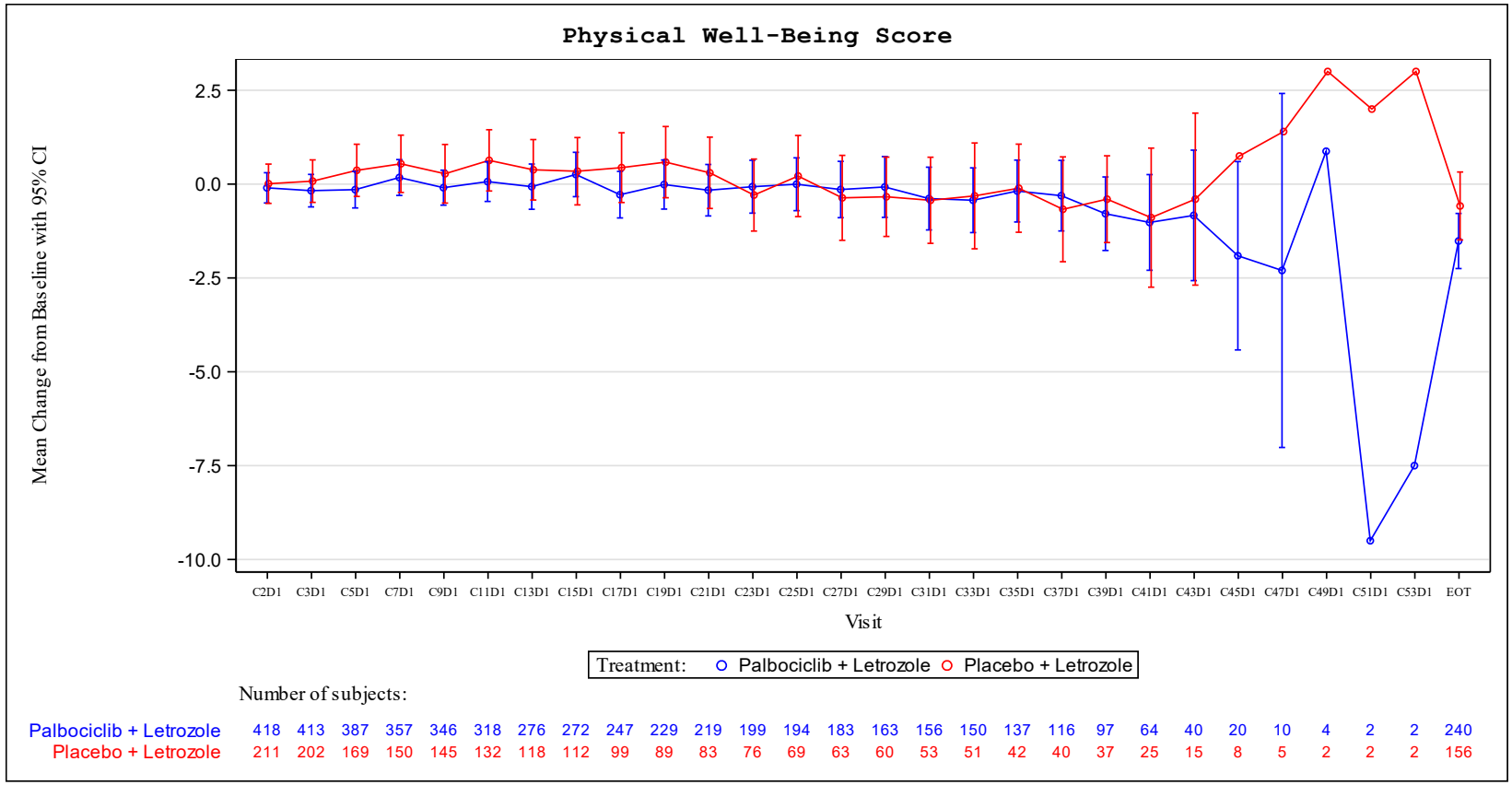
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Functional Well-Being Score
PRO Analysis Set



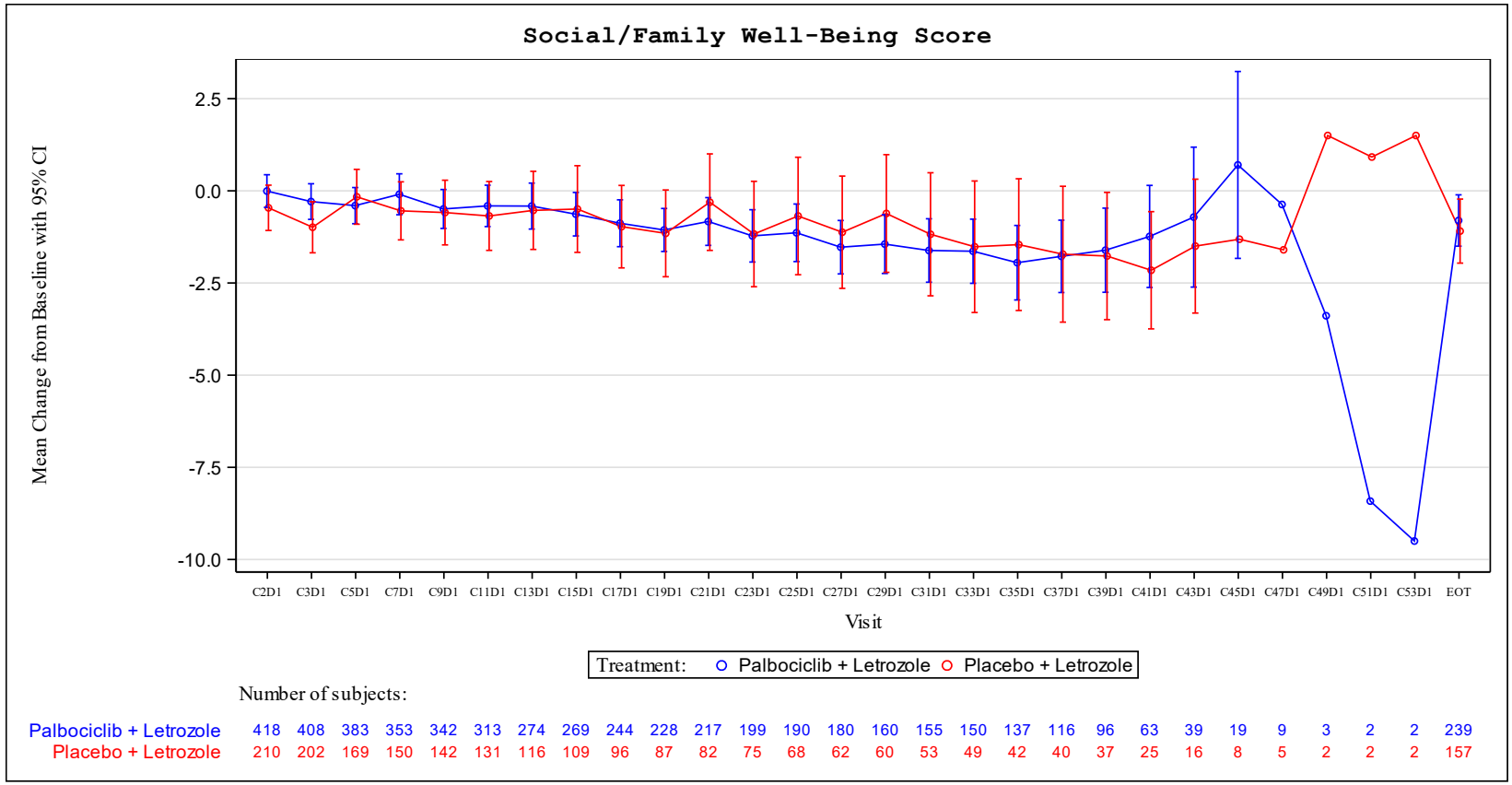
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Physical Well-Being Score
PRO Analysis Set



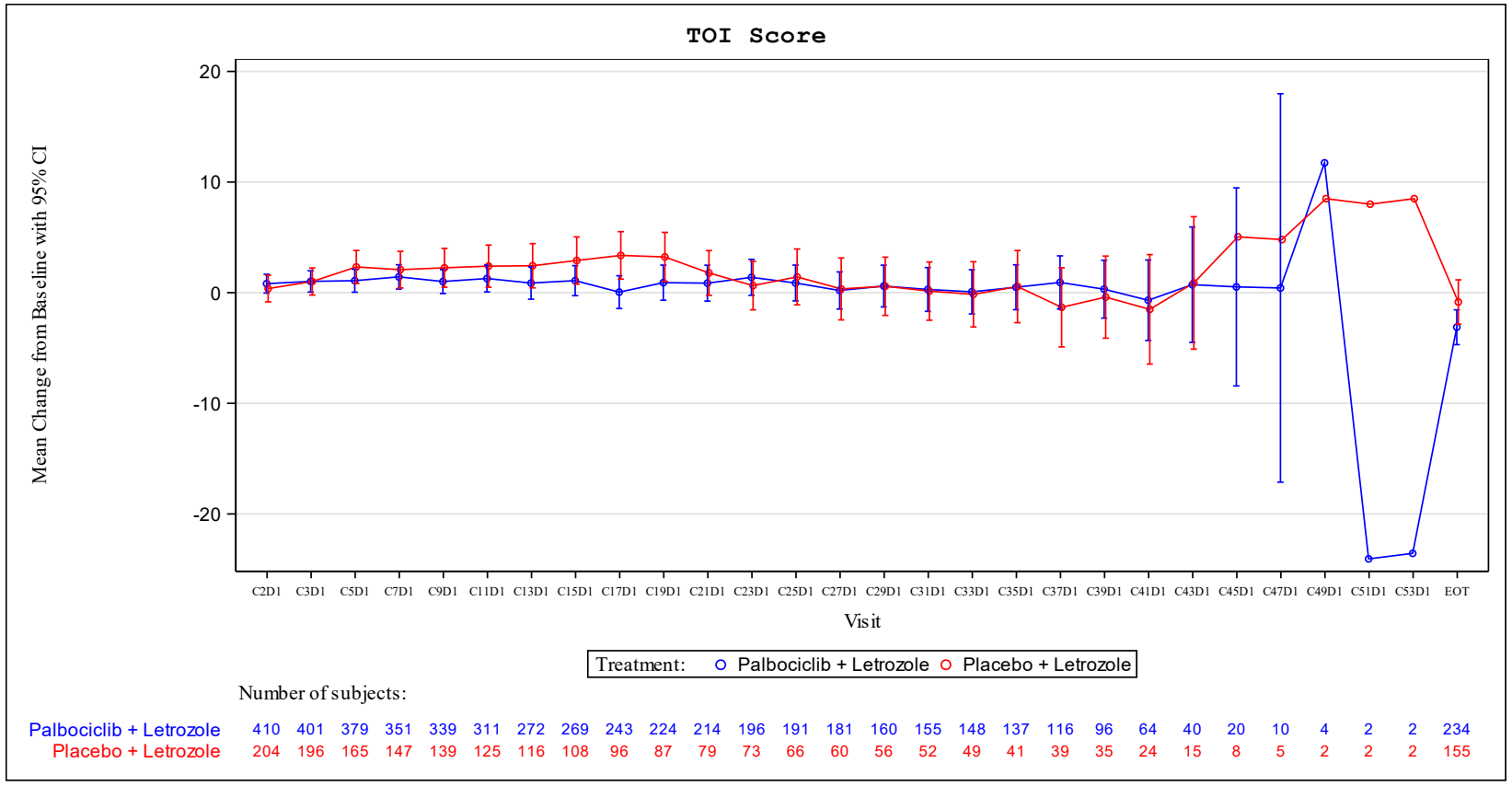
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score
PRO Analysis Set



95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for TOI Score
PRO Analysis Set

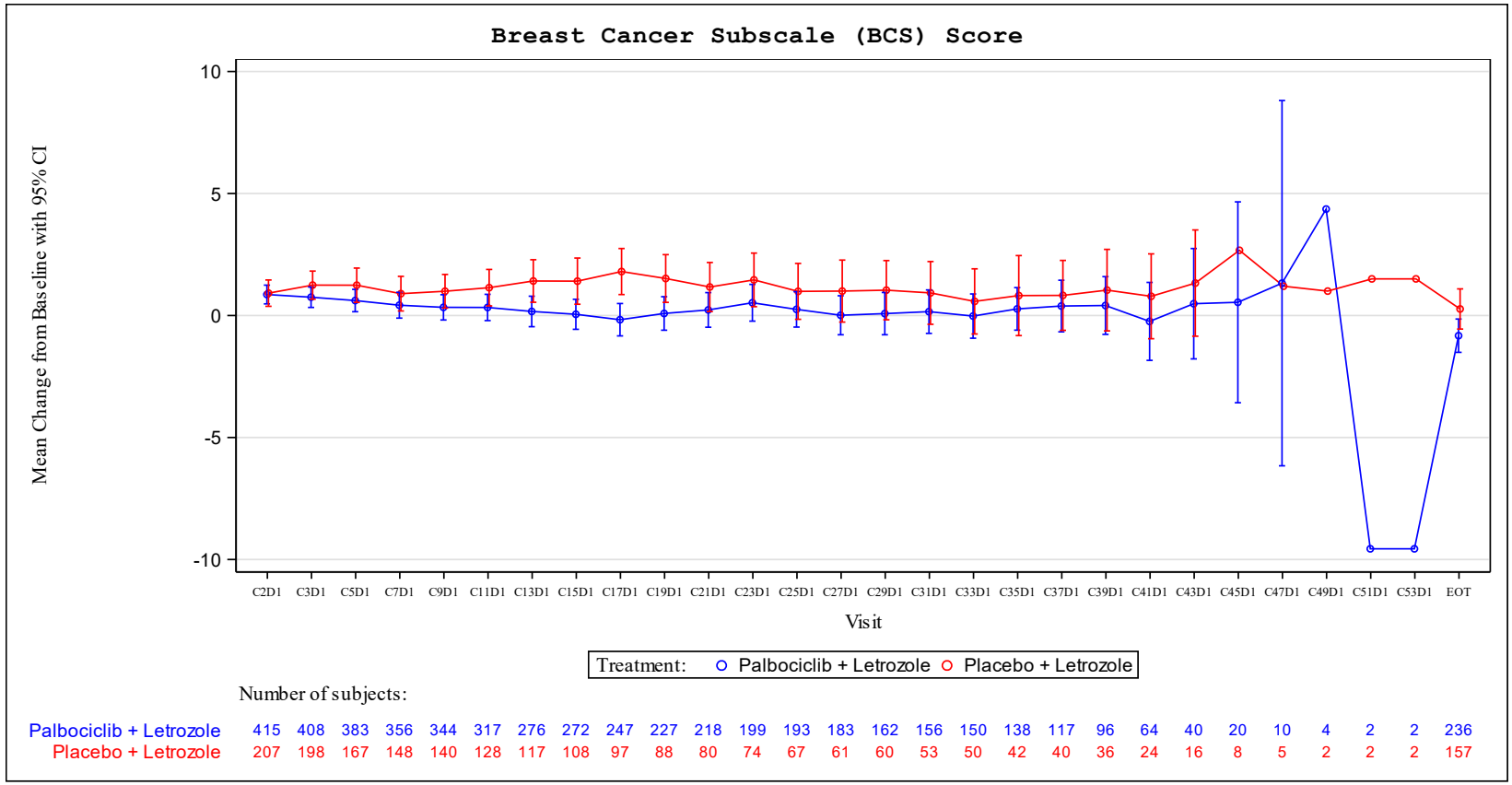


Number of subjects:

Palbociclib + Letrozole	410	401	379	351	339	311	272	269	243	224	214	196	191	181	160	155	148	137	116	96	64	40	20	10	4	2	2	234
Placebo + Letrozole	204	196	165	147	139	125	116	108	96	87	79	73	66	60	56	52	49	41	39	35	24	15	8	5	2	2	2	155

95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

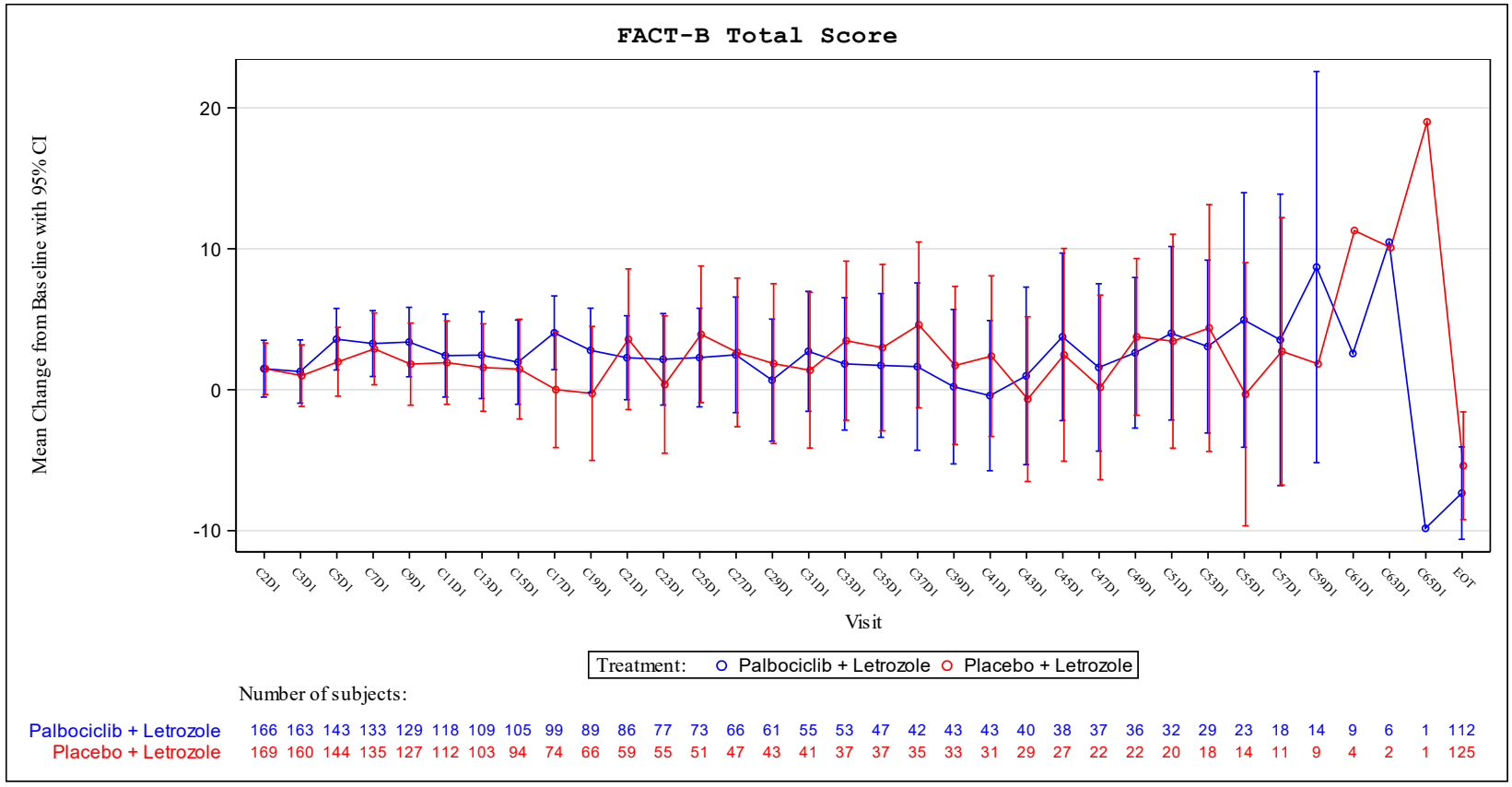
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
PRO Analysis Set



95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

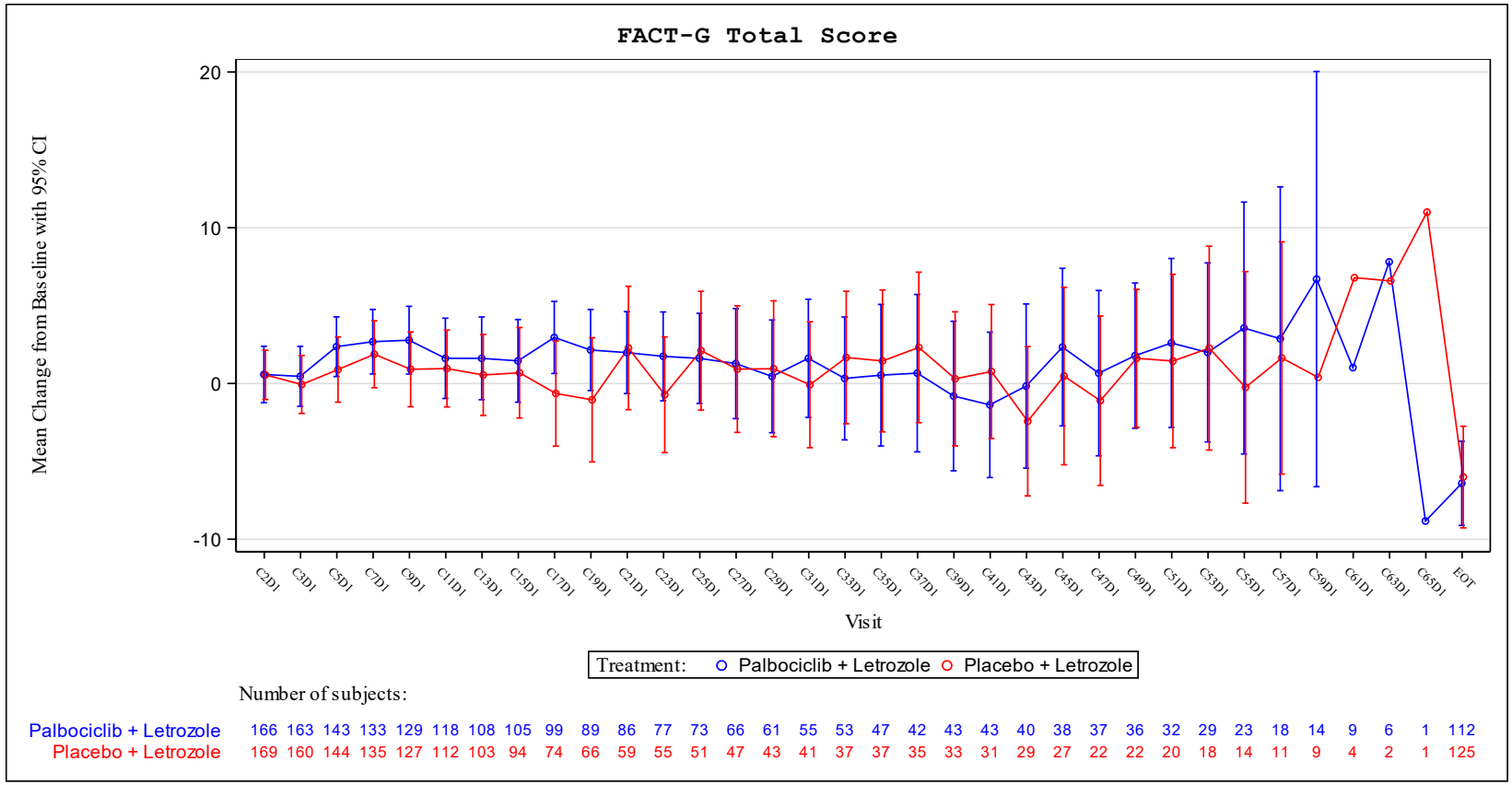
Anhang 4-G 1.10.6: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for FACT-B Total Score
PRO Analysis Set



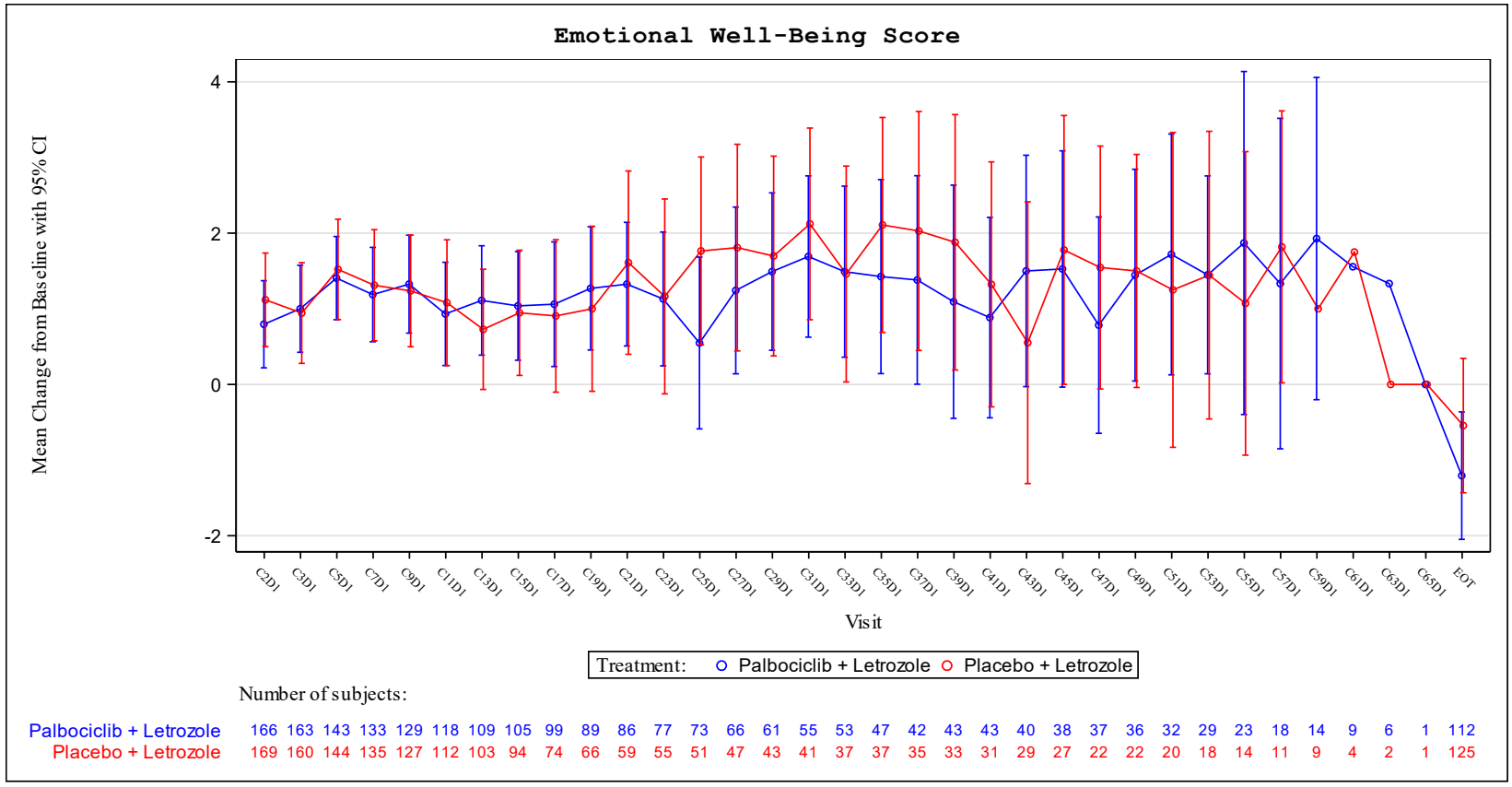
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for FACT-G Total Score
PRO Analysis Set



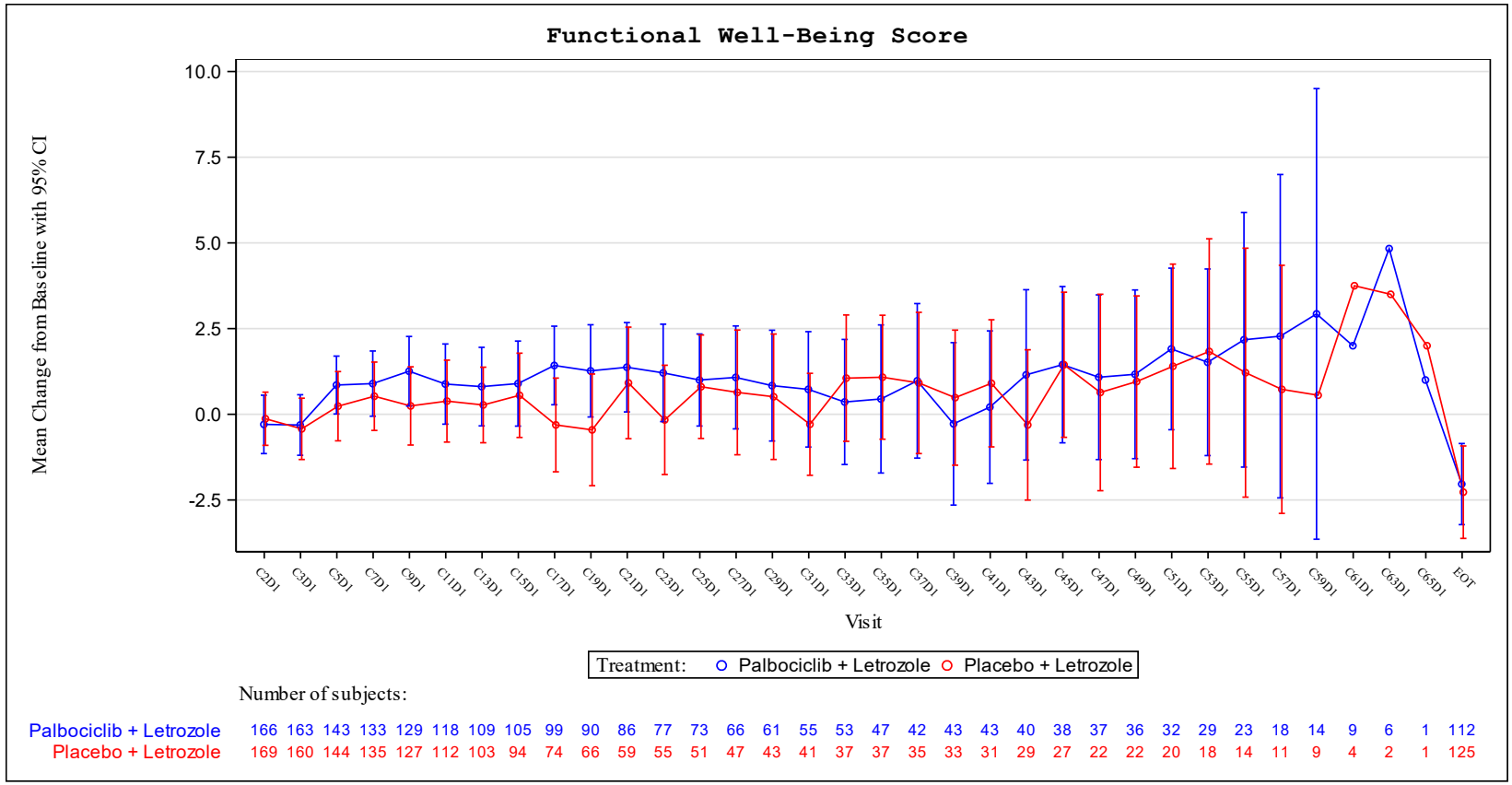
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Emotional Well-Being Score
PRO Analysis Set



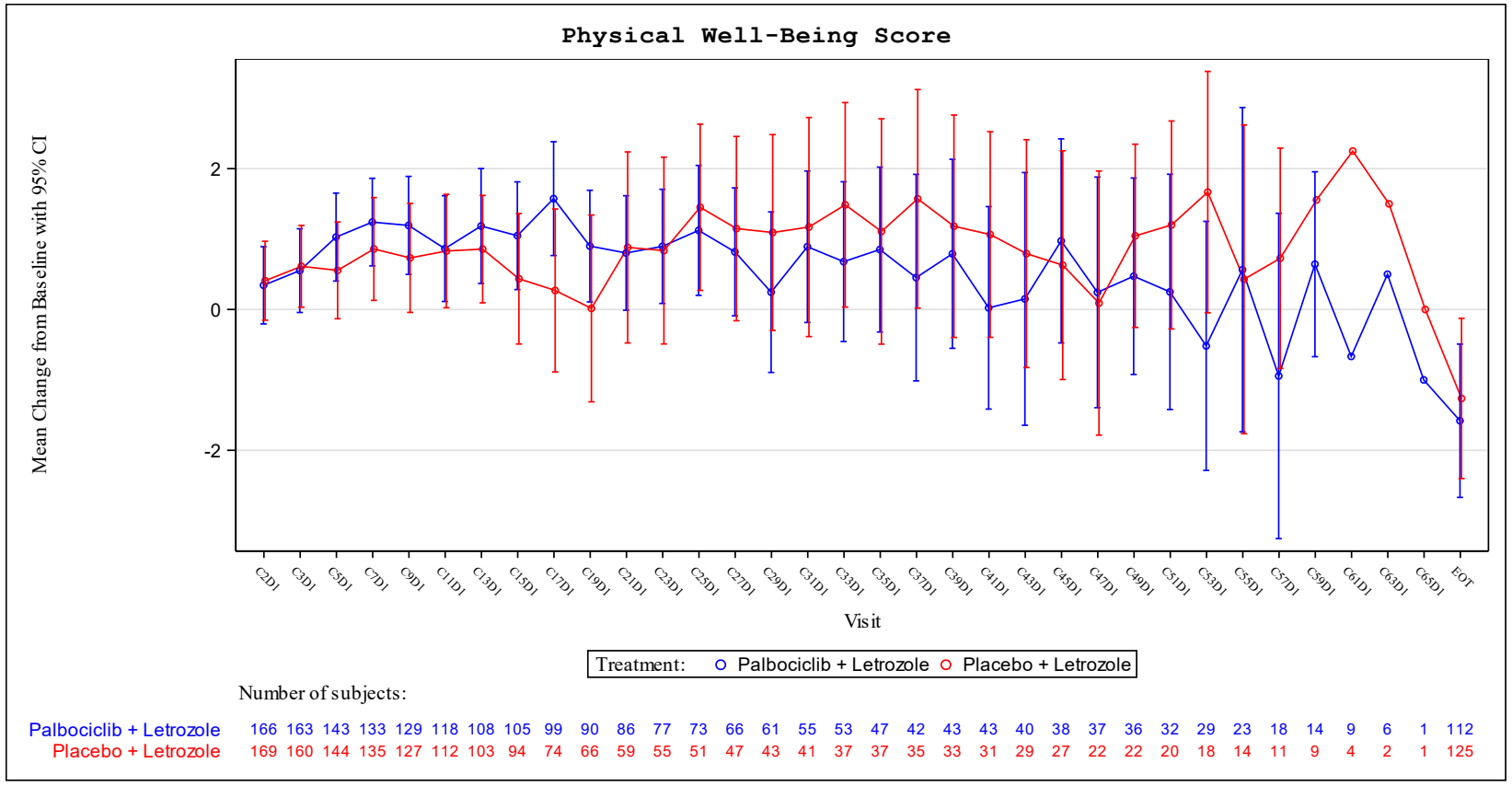
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Functional Well-Being Score
PRO Analysis Set



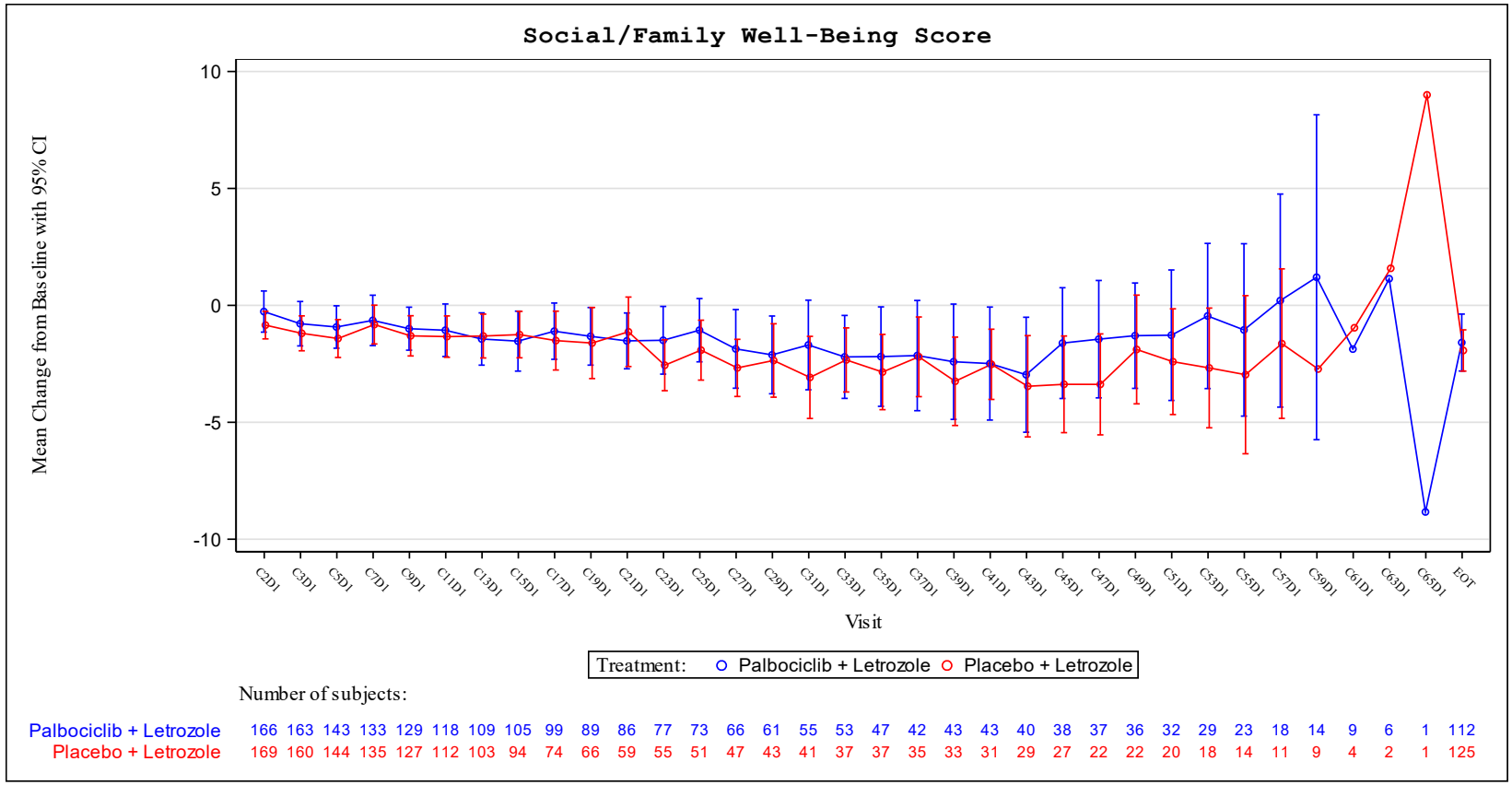
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Physical Well-Being Score
PRO Analysis Set



95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score
PRO Analysis Set

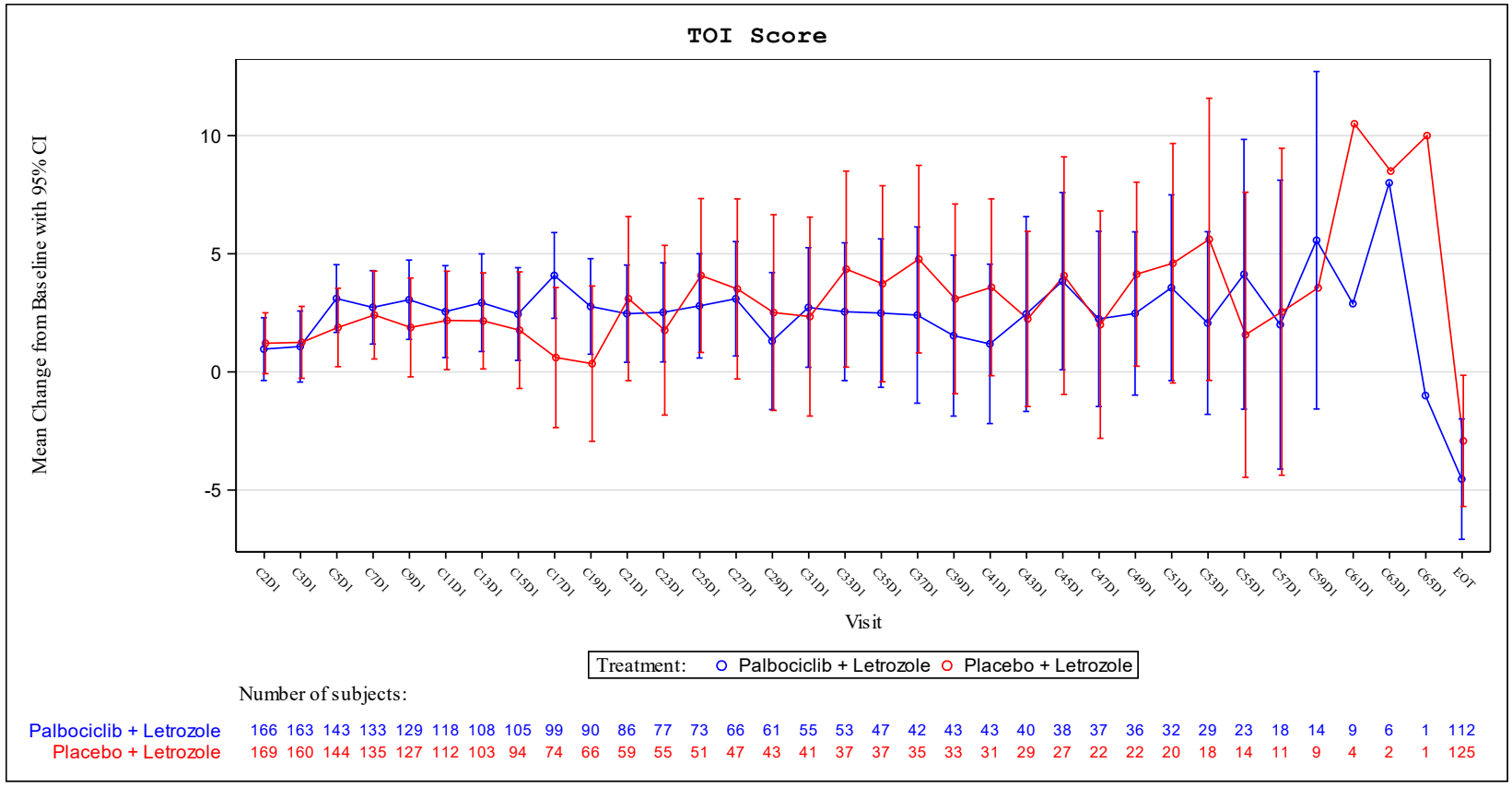


Number of subjects:

Palbociclib + Letrozole	166	163	143	133	129	118	109	105	99	89	86	77	73	66	61	55	53	47	42	43	43	40	38	37	36	32	29	23	18	14	9	6	1	112
Placebo + Letrozole	169	160	144	135	127	112	103	94	74	66	59	55	51	47	43	41	37	37	35	33	31	29	27	22	22	20	18	14	11	9	4	2	1	125

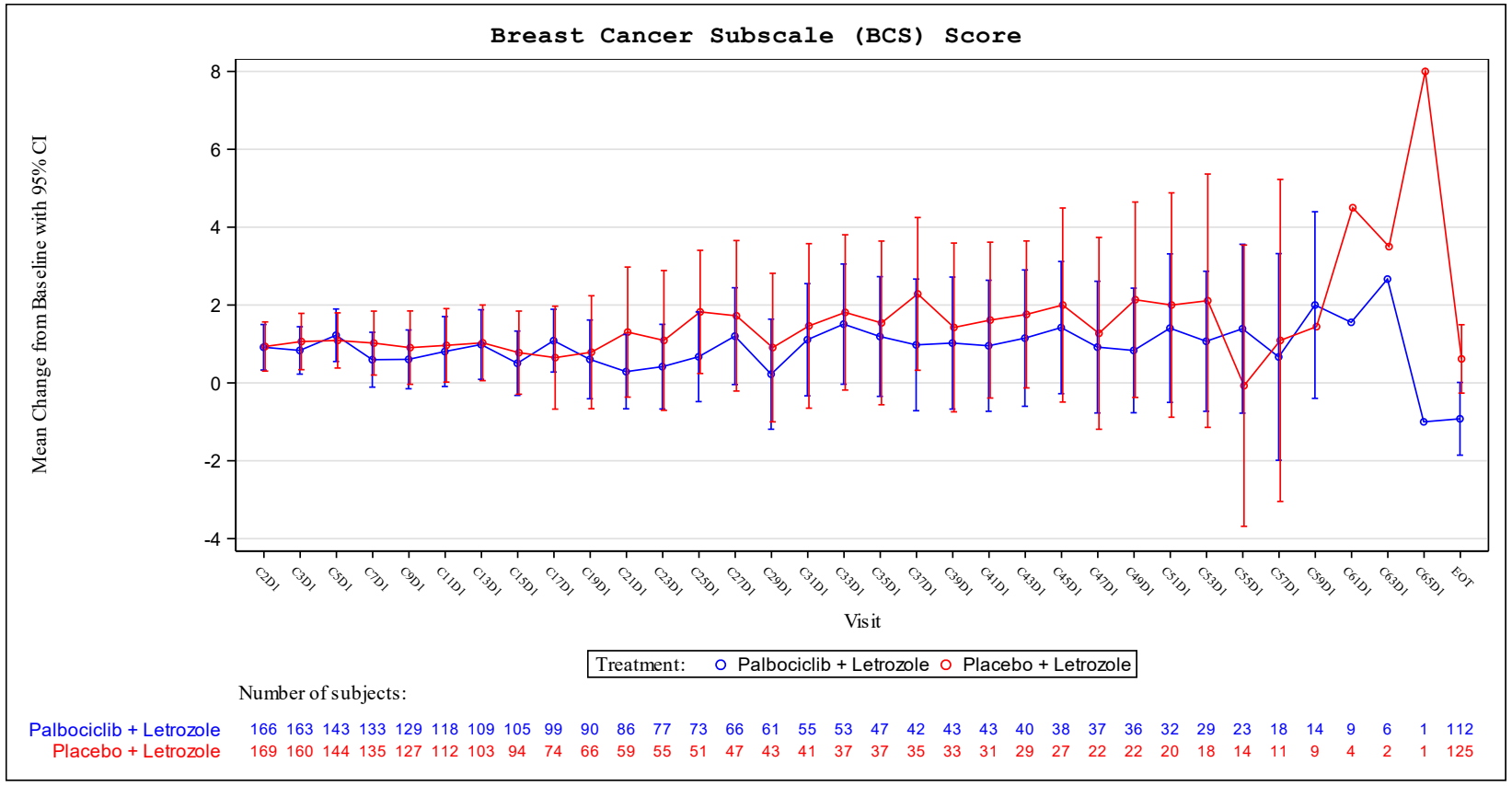
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for TOI Score
PRO Analysis Set



95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
PRO Analysis Set



95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Anhang 4-G 1.11: Unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-G 1.11.1: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	83 (100.0)	66 (85.7)
Number of censored subjects, n (%)	0 (0.0)	11 (14.3)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.1 (0.1, 0.2)	0.2 (0.1, 0.4)
Median (95% CI)	0.5 (0.3, 0.5)	0.7 (0.4, 1.1)
75%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.9)	2.8 (1.3, 5.5)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.87 (1.33, 2.63)	
p-value [4]	0.0003	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.95 (1.39, 2.73)	
p-value [4]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [5]	1.17 (1.06, 1.28)	
p-value [5]	0.0009	
Odds Ratio (95% CI) [5]	28.88 (1.67, 499.11)	
p-value [5]	0.0207	
Risk Difference (95% CI) [5]	0.14 (0.06, 0.22)	
p-value [5]	0.0003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Anhang 4-G 1.11.2: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	440 (99.1)	214 (96.4)
Number of censored subjects, n (%)	4 (0.9)	8 (3.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.4 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)
75%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	1.4 (0.9, 1.5)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.50 (1.26, 1.77)	
p-value [3]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.49 (1.26, 1.77)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.03 (1.00, 1.06)	
p-value [4]	0.0442	
Odds Ratio (95% CI) [4]	4.11 (1.22, 13.81)	
p-value [4]	0.0221	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.00, 0.05)	
p-value [4]	0.0420	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.3: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-4

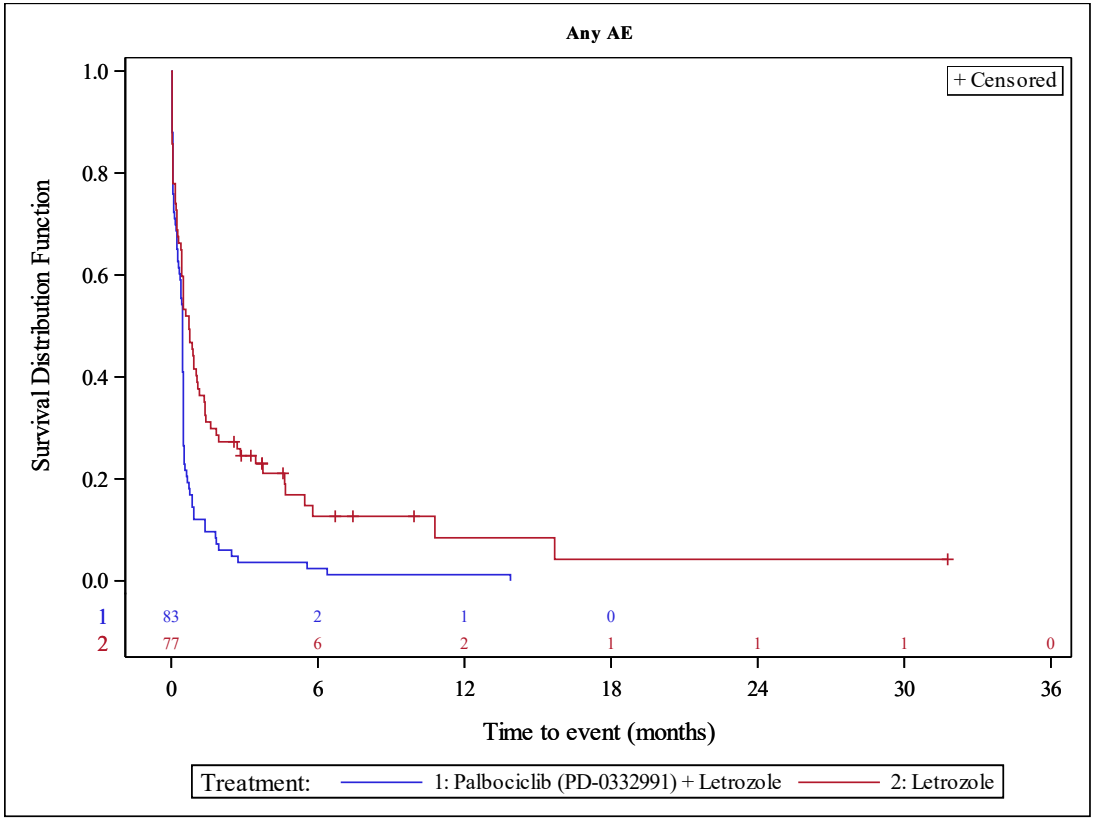
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	168 (100.0)	155 (90.6)
Number of censored subjects, n (%)	0 (0.0)	16 (9.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.4 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)
Median (95% CI)	0.5 (NE, NE)	1.0 (0.7, 1.4)
75%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.5)	2.9 (2.7, 5.5)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.12 (3.09, 5.49)	
p-value [3]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.16 (3.12, 5.55)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.10 (1.05, 1.16)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	35.76 (2.13, 601.07)	
p-value [4]	0.0130	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.09 (0.05, 0.14)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-1

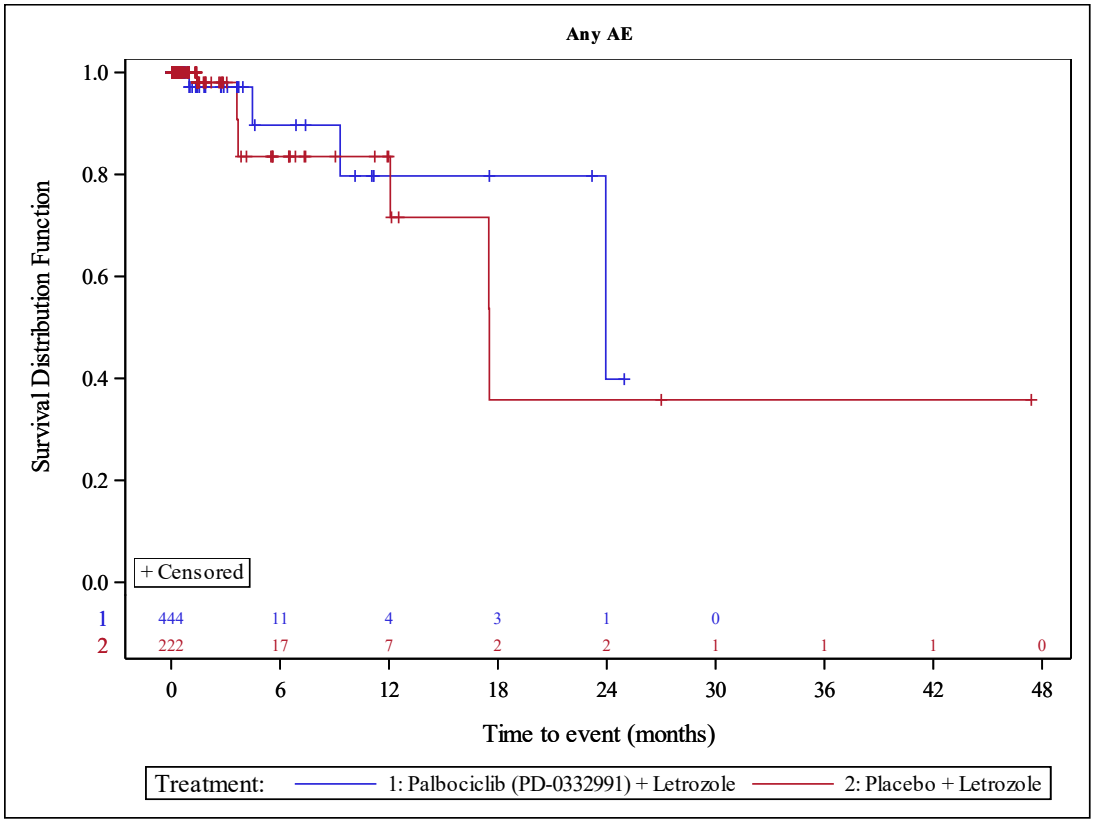
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Anhang 4-G 1.11.5: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-2

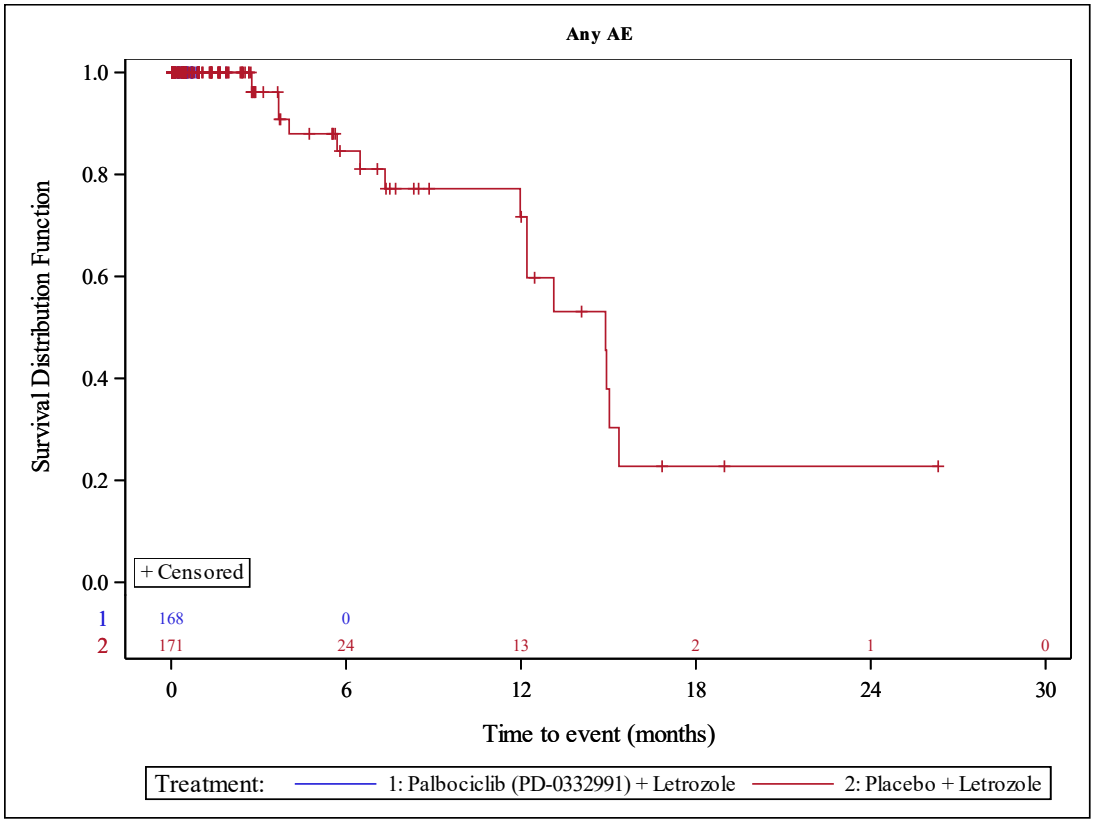
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.7: Ergebnisse für SUE – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	22 (26.5)	6 (7.8)
Number of censored subjects, n (%)	61 (73.5)	71 (92.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	22.1 (6.7, 45.9)	NE (23.8, NE)
Median (95% CI)	46.2 (31.8, NE)	NE (28.0, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (46.2, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.64 (1.06, 6.61)	
p-value [4]	0.0311	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.70 (1.09, 6.71)	
p-value [4]	0.0257	
Relative Risk (95% CI) [5]	3.40 (1.46, 7.94)	
p-value [5]	0.0046	
Odds Ratio (95% CI) [5]	4.27 (1.63, 11.21)	
p-value [5]	0.0032	
Risk Difference (95% CI) [5]	0.19 (0.07, 0.30)	
p-value [5]	0.0011	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Anhang 4-G 1.11.8: Ergebnisse für SUE – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	122 (27.5)	38 (17.1)
Number of censored subjects, n (%)	322 (72.5)	184 (82.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	26.3 (17.3, 35.2)	31.4 (21.1, 77.9)
Median (95% CI)	94.2 (65.5, NE)	85.7 (72.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.30 (0.90, 1.88)	
p-value [3]	0.1540	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.31 (0.91, 1.89)	
p-value [3]	0.1473	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.61 (1.16, 2.23)	
p-value [4]	0.0045	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.83 (1.22, 2.76)	
p-value [4]	0.0034	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.10 (0.04, 0.17)	
p-value [4]	0.0017	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.9: Ergebnisse für SUE – PALOMA-4

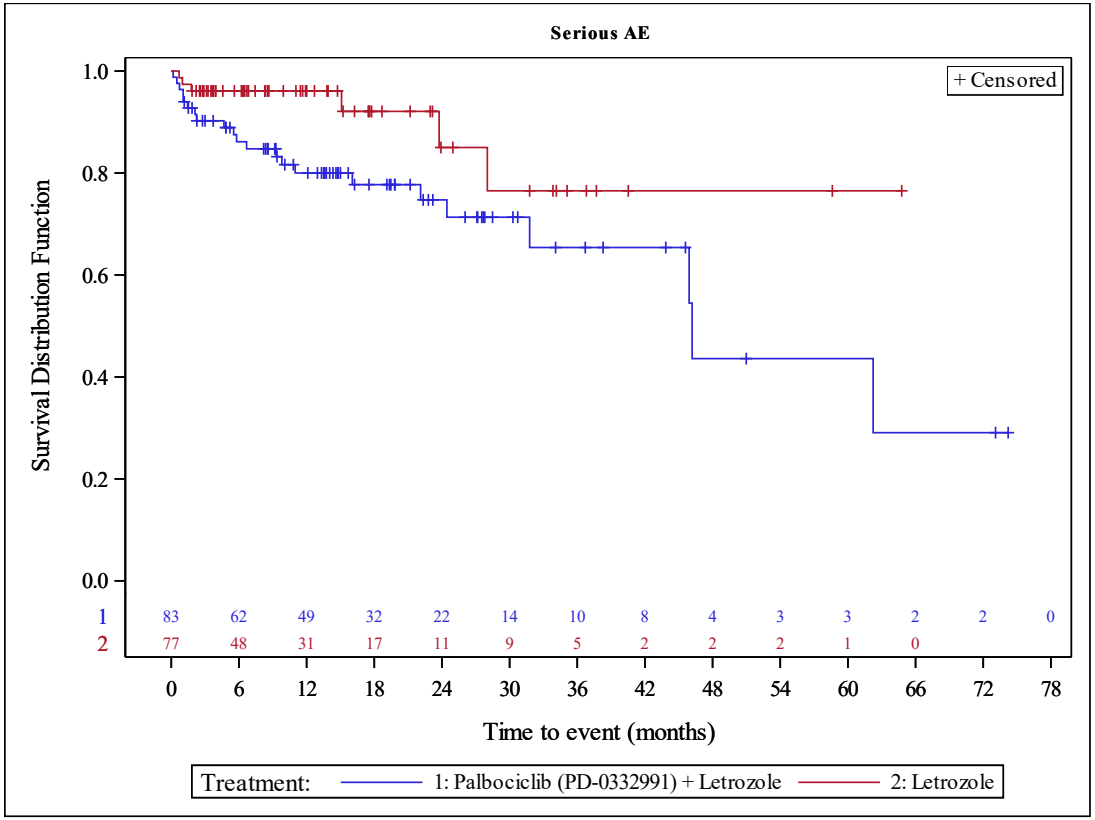
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	26 (15.5)	16 (9.4)
Number of censored subjects, n (%)	142 (84.5)	155 (90.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	54.0 (29.2, NE)	NE (38.3, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.50 (0.80, 2.81)	
p-value [3]	0.1995	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.52 (0.82, 2.85)	
p-value [3]	0.1823	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.65 (0.92, 2.97)	
p-value [4]	0.0919	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.77 (0.91, 3.44)	
p-value [4]	0.0903	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (-0.01, 0.13)	
p-value [4]	0.0865	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.10: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für SUE – PALOMA-1

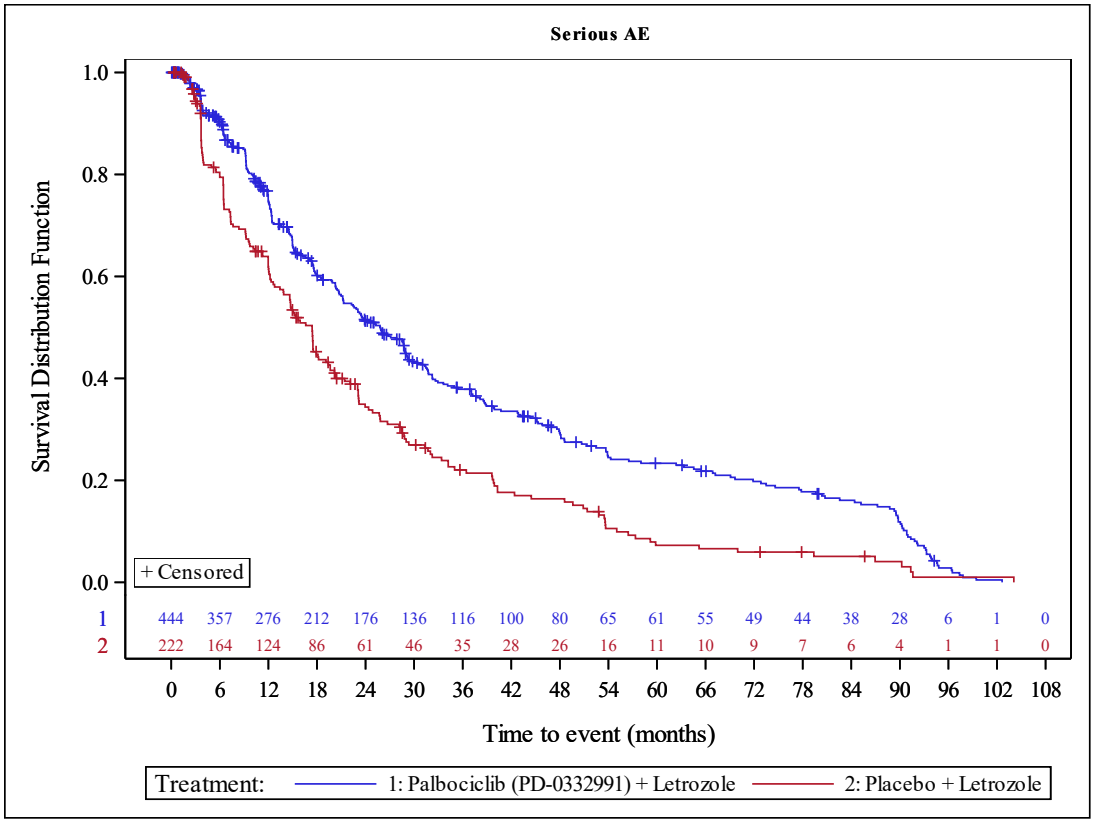
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Anhang 4-G 1.11.11: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für SUE – PALOMA-2

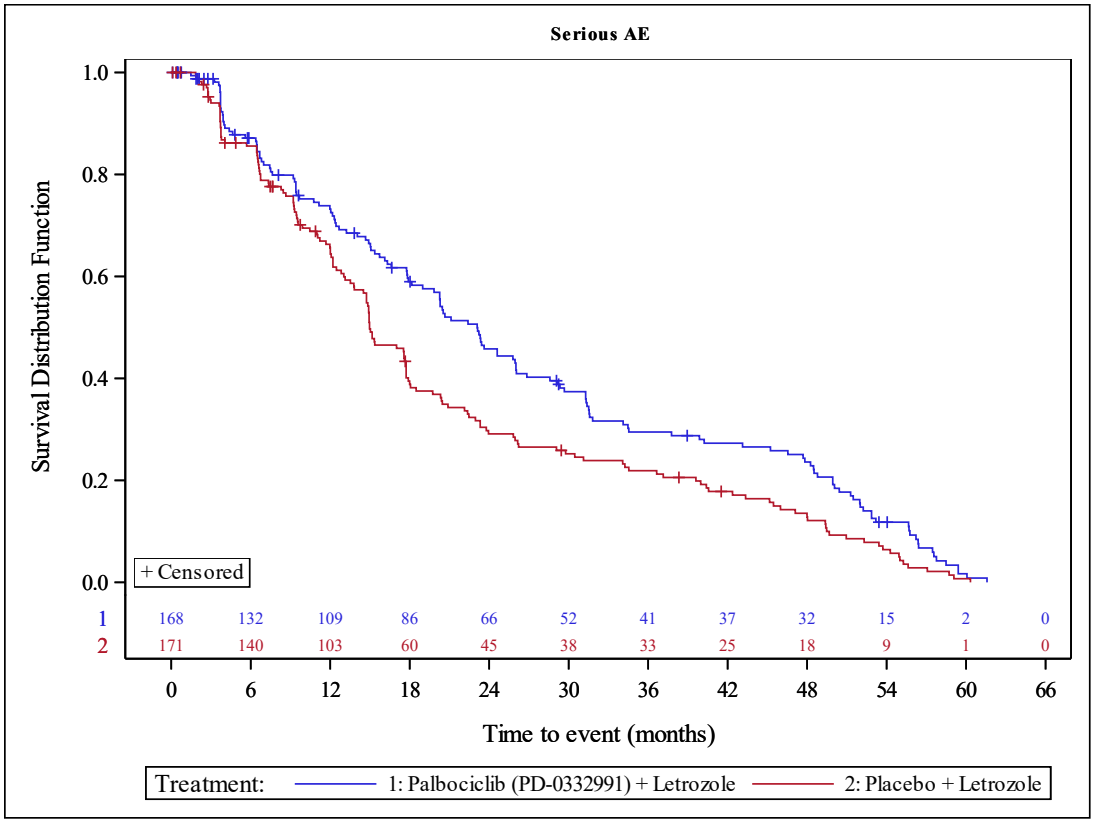
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.12: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für SUE – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.13: Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	69 (83.1)	19 (24.7)
Number of censored subjects, n (%)	14 (16.9)	58 (75.3)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.9)	14.3 (7.4, 28.0)
Median (95% CI)	1.4 (1.0, 2.8)	52.4 (23.7, NE)
75%-ile (95% CI)	11.1 (3.7, 25.4)	NE (52.4, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	5.72 (3.39, 9.64)	
p-value [4]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	5.48 (3.29, 9.13)	
p-value [4]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [5]	3.37 (2.25, 5.04)	
p-value [5]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [5]	15.05 (6.94, 32.61)	
p-value [5]	<.0001	
Risk Difference (95% CI) [5]	0.58 (0.46, 0.71)	
p-value [5]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Anhang 4-G 1.11.14: Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	369 (83.1)	69 (31.1)
Number of censored subjects, n (%)	75 (16.9)	153 (68.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.5)	12.9 (7.3, 20.4)
Median (95% CI)	1.0 (1.0, 1.4)	67.4 (31.4, NE)
75%-ile (95% CI)	12.9 (7.4, 16.7)	NE (85.6, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.65 (3.59, 6.03)	
p-value [3]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.68 (3.61, 6.06)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.67 (2.19, 3.27)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	10.91 (7.48, 15.91)	
p-value [4]	<.0001	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.52 (0.45, 0.59)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.15: Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-4

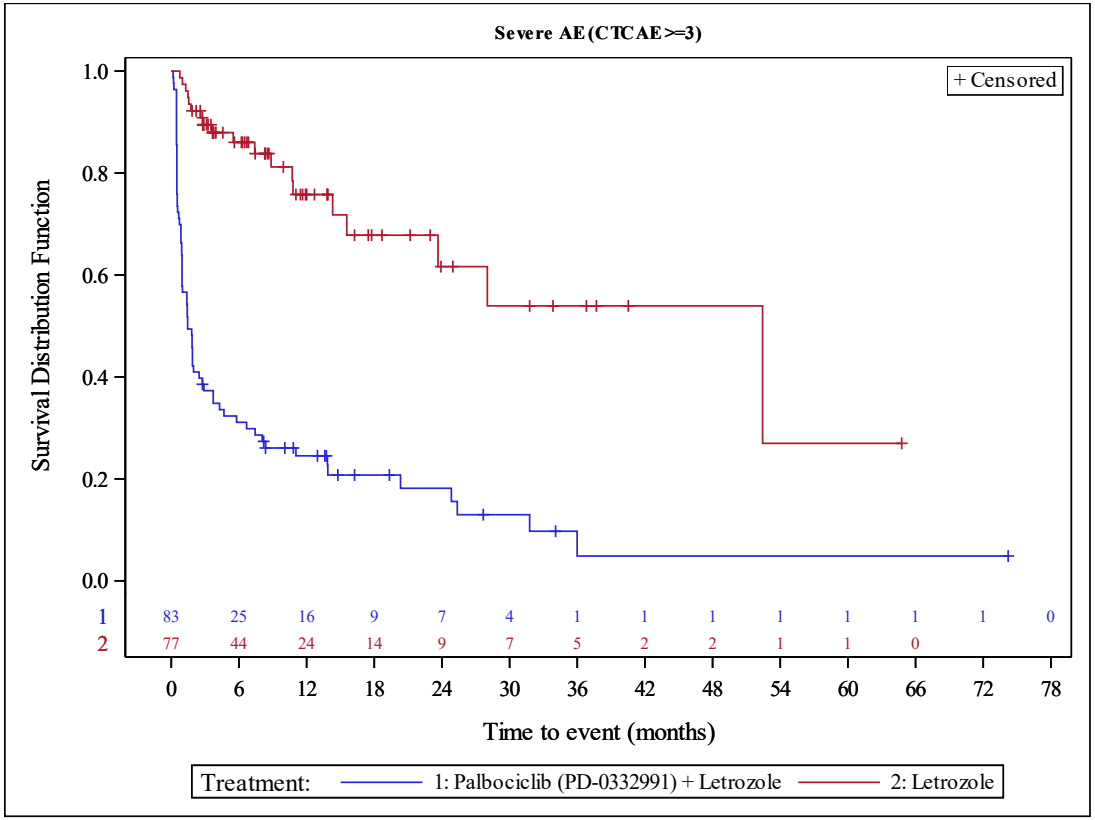
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	153 (91.1)	38 (22.2)
Number of censored subjects, n (%)	15 (8.9)	133 (77.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	21.3 (10.9, 52.5)
Median (95% CI)	0.7 (0.5, 0.7)	NE (52.5, NE)
75%-ile (95% CI)	1.0 (0.7, 4.8)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.29 (7.73, 16.47)	
p-value [3]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.43 (7.83, 16.70)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	4.10 (3.08, 5.45)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	35.70 (18.80, 67.79)	
p-value [4]	<.0001	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.69 (0.61, 0.76)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.16: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-1

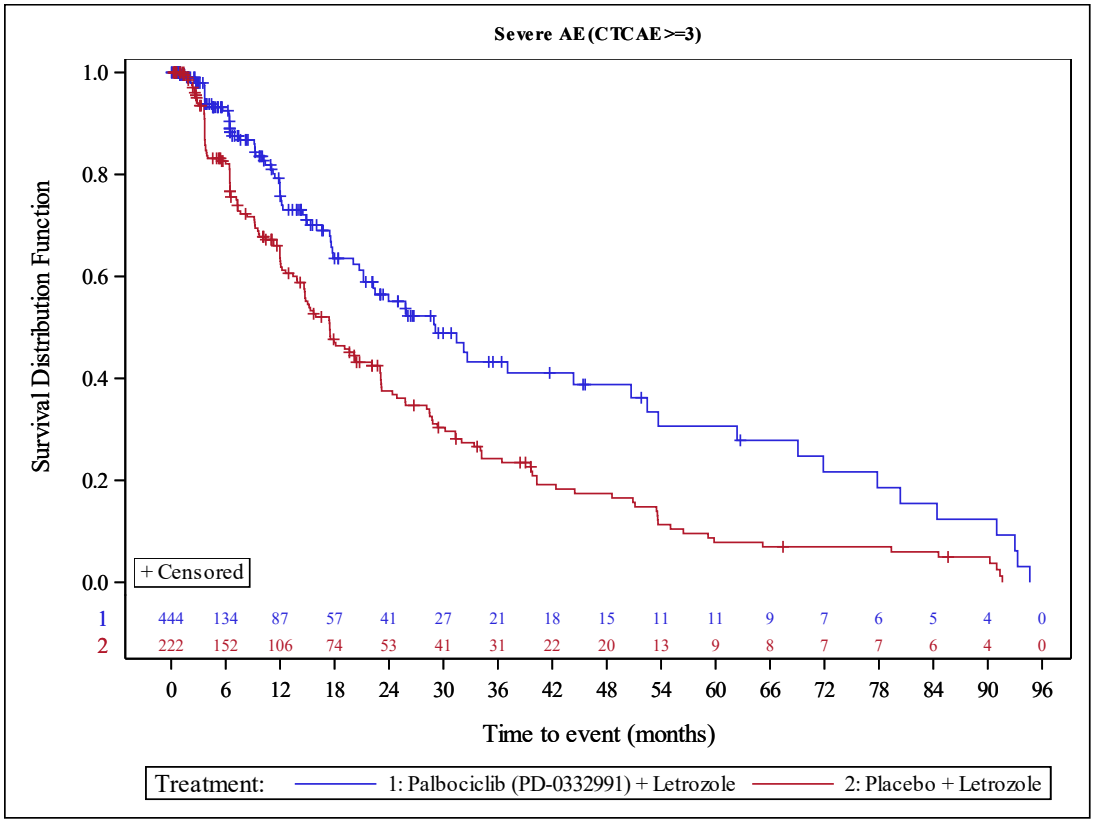
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events (CTCAE >=3)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Anhang 4-G 1.11.17: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-2

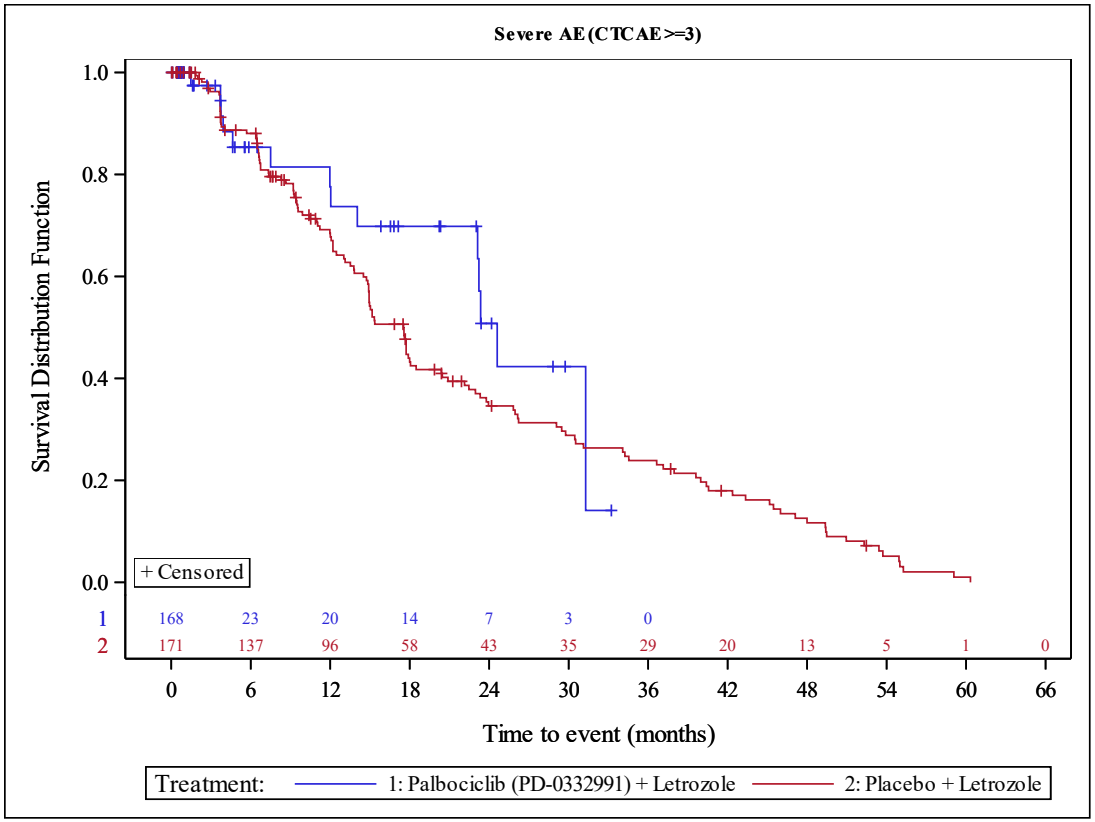
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.18: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.19: Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	81 (97.6)	66 (85.7)
Number of censored subjects, n (%)	2 (2.4)	11 (14.3)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.1 (0.1, 0.3)	0.2 (0.1, 0.4)
Median (95% CI)	0.5 (0.4, 0.5)	0.7 (0.4, 1.1)
75%-ile (95% CI)	0.7 (0.5, 1.4)	2.8 (1.3, 5.5)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.52 (1.09, 2.13)	
p-value [4]	0.0140	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.56 (1.12, 2.17)	
p-value [4]	0.0080	
Relative Risk (95% CI) [5]	1.14 (1.03, 1.25)	
p-value [5]	0.0089	
Odds Ratio (95% CI) [5]	6.75 (1.45, 31.53)	
p-value [5]	0.0152	
Risk Difference (95% CI) [5]	0.12 (0.03, 0.20)	
p-value [5]	0.0061	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Anhang 4-G 1.11.20: Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	436 (98.2)	214 (96.4)
Number of censored subjects, n (%)	8 (1.8)	8 (3.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.4 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)
75%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.7)	1.4 (0.9, 1.5)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (1.15, 1.60)	
p-value [3]	0.0005	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (1.14, 1.59)	
p-value [3]	0.0006	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.02 (0.99, 1.05)	
p-value [4]	0.2010	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.04 (0.75, 5.50)	
p-value [4]	0.1603	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
p-value [4]	0.1985	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.21: Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-4

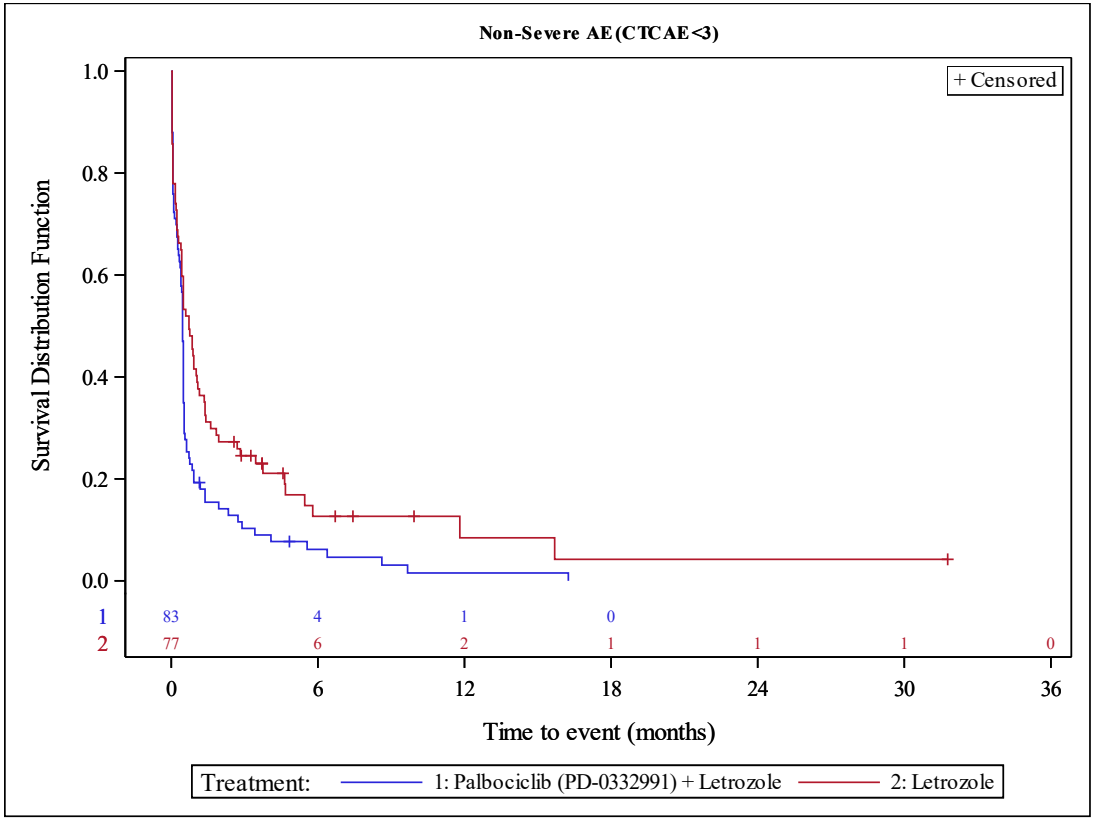
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	168 (100.0)	154 (90.1)
Number of censored subjects, n (%)	0 (0.0)	17 (9.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.5 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)
Median (95% CI)	0.5 (NE, NE)	1.0 (0.7, 1.4)
75%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	2.9 (2.7, 5.5)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.87 (2.23, 3.68)	
p-value [3]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.91 (2.28, 3.73)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.11 (1.06, 1.17)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	38.17 (2.28, 640.14)	
p-value [4]	0.0114	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.10 (0.05, 0.14)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.22: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-1

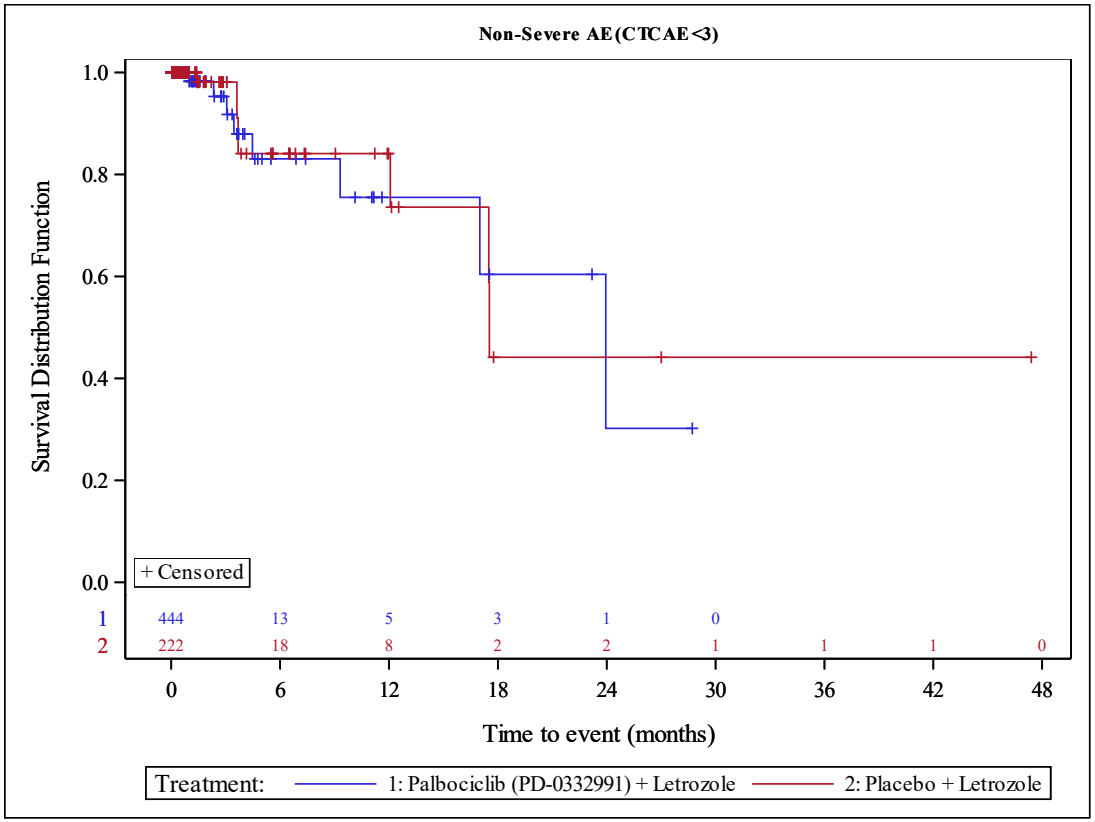
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Anhang 4-G 1.11.23: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-2

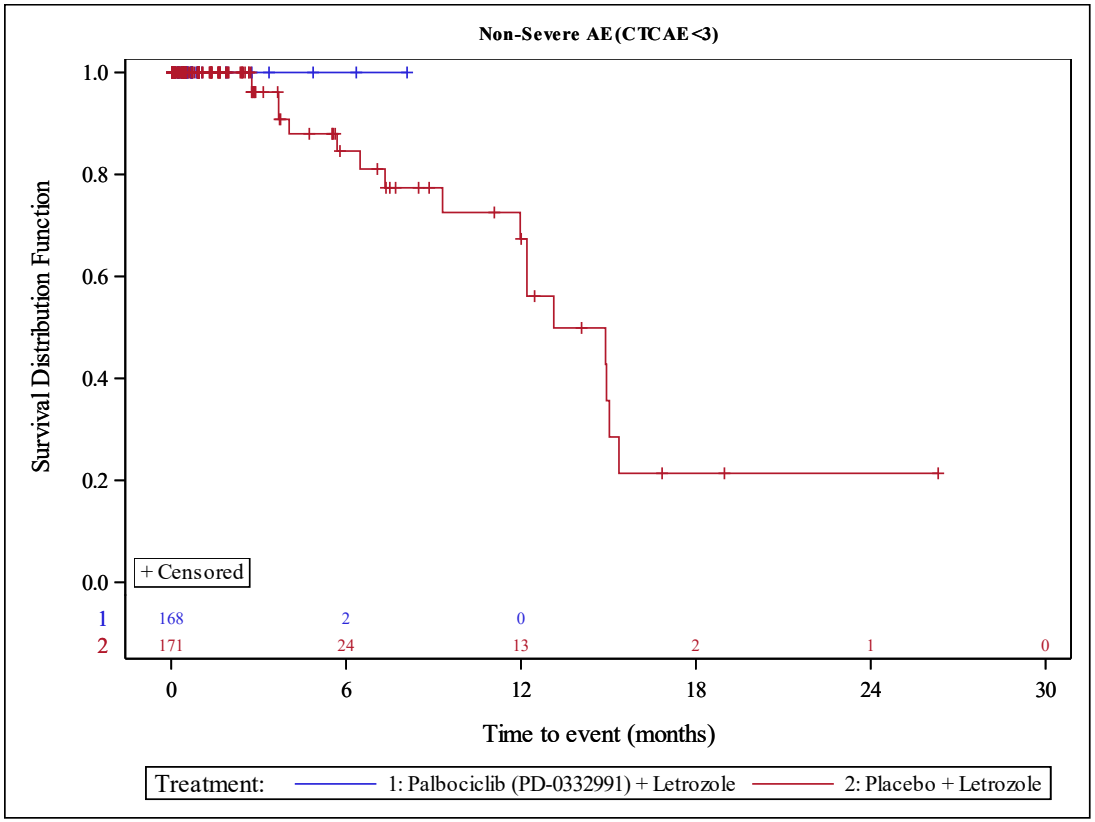
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.24: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.25: Ergebnisse für AESI – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	10 (12.0)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	73 (88.0)	76 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (17.5, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	8.36 (1.07, 65.48)	
p-value [4]	0.0155	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	8.08 (1.03, 63.26)	
p-value [4]	0.0179	
Relative Risk (95% CI) [5]	9.28 (1.22, 70.79)	
p-value [5]	0.0317	
Odds Ratio (95% CI) [5]	10.41 (1.30, 83.38)	
p-value [5]	0.0273	
Risk Difference (95% CI) [5]	0.11 (0.03, 0.18)	
p-value [5]	0.0047	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	10 (12.0)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	73 (88.0)	76 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (17.5, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	8.36 (1.07, 65.48)	
p-value [4]	0.0155	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	8.08 (1.03, 63.26)	
p-value [4]	0.0179	
Relative Risk (95% CI) [5]	9.28 (1.22, 70.79)	
p-value [5]	0.0317	
Odds Ratio (95% CI) [5]	10.41 (1.30, 83.38)	
p-value [5]	0.0273	
Risk Difference (95% CI) [5]	0.11 (0.03, 0.18)	
p-value [5]	0.0047	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	76 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (14.8, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	0.31 (0.01, 7.49)	
p-value [5]	0.4706	
Odds Ratio (95% CI) [5]	0.31 (0.01, 7.61)	
p-value [5]	0.4697	
Risk Difference (95% CI) [5]	-0.01 (-0.04, 0.01)	
p-value [5]	0.3141	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	76 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (14.8, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	0.31 (0.01, 7.49)	
p-value [5]	0.4706	
Odds Ratio (95% CI) [5]	0.31 (0.01, 7.61)	
p-value [5]	0.4697	
Risk Difference (95% CI) [5]	-0.01 (-0.04, 0.01)	
p-value [5]	0.3141	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	76 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	0.31 (0.01, 7.49)	
p-value [5]	0.4706	
Odds Ratio (95% CI) [5]	0.31 (0.01, 7.61)	
p-value [5]	0.4697	
Risk Difference (95% CI) [5]	-0.01 (-0.04, 0.01)	
p-value [5]	0.3141	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	76 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	0.31 (0.01, 7.49)	
p-value [5]	0.4706	
Odds Ratio (95% CI) [5]	0.31 (0.01, 7.61)	
p-value [5]	0.4697	
Risk Difference (95% CI) [5]	-0.01 (-0.04, 0.01)	
p-value [5]	0.3141	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	76 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	0.31 (0.01, 7.49)	
p-value [5]	0.4706	
Odds Ratio (95% CI) [5]	0.31 (0.01, 7.61)	
p-value [5]	0.4697	
Risk Difference (95% CI) [5]	-0.01 (-0.04, 0.01)	
p-value [5]	0.3141	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	83 (100.0)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Odds Ratio (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		
Risk Difference (95% CI) [5]	NE	
p-value [5]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Anhang 4-G 1.11.26: Ergebnisse für AESI – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	10.52 (0.62, 178.77)	
p-value [4]	0.1034	
Odds Ratio (95% CI) [4]	10.75 (0.63, 184.36)	
p-value [4]	0.1014	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
p-value [4]	0.0014	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	8 (1.8)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	436 (98.2)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	8.52 (0.49, 146.93)	
p-value [4]	0.1403	
Odds Ratio (95% CI) [4]	8.67 (0.50, 150.82)	
p-value [4]	0.1385	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.03)	
p-value [4]	0.0043	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	10.52 (0.62, 178.77)	
p-value [4]	0.1034	
Odds Ratio (95% CI) [4]	10.75 (0.63, 184.36)	
p-value [4]	0.1014	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
p-value [4]	0.0014	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	444 (100.0)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	444 (100.0)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	444 (100.0)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	444 (100.0)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	444 (100.0)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	444 (100.0)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	444 (100.0)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	444 (100.0)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	444 (100.0)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	59 (13.3)	15 (6.8)
Number of censored subjects, n (%)	385 (86.7)	207 (93.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	65.3 (49.8, NE)	90.5 (52.1, NE)
Median (95% CI)	NE (92.9, NE)	NE (90.5, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.53 (0.86, 2.71)	
p-value [3]	0.1405	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.55 (0.88, 2.74)	
p-value [3]	0.1291	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.97 (1.14, 3.39)	
p-value [4]	0.0147	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.11 (1.17, 3.82)	
p-value [4]	0.0131	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.02, 0.11)	
p-value [4]	0.0051	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	3 (0.7)	1 (0.5)
Number of censored subjects, n (%)	441 (99.3)	221 (99.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (77.9, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (77.9, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.69 (0.07, 6.96)	
p-value [3]	0.7547	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.72 (0.07, 7.11)	
p-value [3]	0.7744	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.16, 14.34)	
p-value [4]	0.7248	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.50 (0.16, 14.54)	
p-value [4]	0.7247	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.01)	
p-value [4]	0.7047	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	7 (1.6)	1 (0.5)
Number of censored subjects, n (%)	437 (98.4)	221 (99.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (92.9, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.10 (0.25, 17.74)	
p-value [3]	0.4860	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.24 (0.27, 18.65)	
p-value [3]	0.4422	
Relative Risk (95% CI) [4]	3.50 (0.43, 28.27)	
p-value [4]	0.2399	
Odds Ratio (95% CI) [4]	3.54 (0.43, 28.95)	
p-value [4]	0.2384	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.03)	
p-value [4]	0.1294	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	57 (12.8)	14 (6.3)
Number of censored subjects, n (%)	387 (87.2)	208 (93.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	65.7 (51.2, NE)	90.5 (52.1, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (90.5, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.58 (0.88, 2.85)	
p-value [3]	0.1238	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.60 (0.89, 2.88)	
p-value [3]	0.1139	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.04 (1.16, 3.57)	
p-value [4]	0.0132	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.19 (1.19, 4.02)	
p-value [4]	0.0116	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.02, 0.11)	
p-value [4]	0.0041	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	9 (2.0)	2 (0.9)
Number of censored subjects, n (%)	435 (98.0)	220 (99.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.59 (0.34, 7.47)	
p-value [3]	0.5506	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.59 (0.34, 7.45)	
p-value [3]	0.5543	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.25 (0.49, 10.33)	
p-value [4]	0.2969	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.28 (0.49, 10.62)	
p-value [4]	0.2955	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
p-value [4]	0.2218	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	3 (0.7)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	441 (99.3)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	3.51 (0.18, 67.61)	
p-value [4]	0.4058	
Odds Ratio (95% CI) [4]	3.53 (0.18, 68.60)	
p-value [4]	0.4051	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.01)	
p-value [4]	0.0822	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.2)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	443 (99.8)	222 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.06, 36.76)	
p-value [4]	0.8026	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.51 (0.06, 37.10)	
p-value [4]	0.8026	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.00, 0.01)	
p-value [4]	0.3168	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	8 (1.8)	2 (0.9)
Number of censored subjects, n (%)	436 (98.2)	220 (99.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (0.28, 6.49)	
p-value [3]	0.6991	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.28, 6.47)	
p-value [3]	0.7041	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.00 (0.43, 9.34)	
p-value [4]	0.3780	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.02 (0.43, 9.59)	
p-value [4]	0.3770	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
p-value [4]	0.3140	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	25 (5.6)	10 (4.5)
Number of censored subjects, n (%)	419 (94.4)	212 (95.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.4, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.02 (0.49, 2.15)	
p-value [3]	0.9500	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.03 (0.49, 2.16)	
p-value [3]	0.9331	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.25 (0.61, 2.56)	
p-value [4]	0.5410	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.26 (0.60, 2.68)	
p-value [4]	0.5401	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.05)	
p-value [4]	0.5247	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	5 (1.1)	2 (0.9)
Number of censored subjects, n (%)	439 (98.9)	220 (99.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.66 (0.12, 3.61)	
p-value [3]	0.6292	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.71 (0.13, 3.79)	
p-value [3]	0.6827	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.25 (0.24, 6.39)	
p-value [4]	0.7887	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.25 (0.24, 6.51)	
p-value [4]	0.7886	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
p-value [4]	0.7805	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	9 (2.0)	5 (2.3)
Number of censored subjects, n (%)	435 (98.0)	217 (97.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.66 (0.22, 2.00)	
p-value [3]	0.4588	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.67 (0.22, 2.02)	
p-value [3]	0.4687	
Relative Risk (95% CI) [4]	0.90 (0.31, 2.65)	
p-value [4]	0.8485	
Odds Ratio (95% CI) [4]	0.90 (0.30, 2.71)	
p-value [4]	0.8486	
Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.03, 0.02)	
p-value [4]	0.8511	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	18 (4.1)	6 (2.7)
Number of censored subjects, n (%)	426 (95.9)	216 (97.3)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.4, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.30 (0.51, 3.28)	
p-value [3]	0.5832	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.30 (0.51, 3.28)	
p-value [3]	0.5827	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.60, 3.73)	
p-value [4]	0.3824	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.52 (0.60, 3.89)	
p-value [4]	0.3810	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
p-value [4]	0.3465	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.27: Ergebnisse für AESI – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	4 (2.4)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	164 (97.6)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	9.16 (0.50, 168.82)	
p-value [4]	0.1363	
Odds Ratio (95% CI) [4]	9.38 (0.50, 175.64)	
p-value [4]	0.1342	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.05)	
p-value [4]	0.0429	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.6)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	167 (99.4)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	3.05 (0.13, 74.42)	
p-value [4]	0.4933	
Odds Ratio (95% CI) [4]	3.07 (0.12, 75.94)	
p-value [4]	0.4929	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
p-value [4]	0.3159	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	4 (2.4)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	164 (97.6)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	9.16 (0.50, 168.82)	
p-value [4]	0.1363	
Odds Ratio (95% CI) [4]	9.38 (0.50, 175.64)	
p-value [4]	0.1342	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.05)	
p-value [4]	0.0429	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	18 (10.7)	15 (8.8)
Number of censored subjects, n (%)	150 (89.3)	156 (91.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (43.2, NE)	NE (33.9, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.55, 2.17)	
p-value [3]	0.7953	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.56, 2.19)	
p-value [3]	0.7746	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.22 (0.64, 2.34)	
p-value [4]	0.5472	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.25 (0.61, 2.57)	
p-value [4]	0.5470	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.04, 0.08)	
p-value [4]	0.5465	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	18 (10.7)	15 (8.8)
Number of censored subjects, n (%)	150 (89.3)	156 (91.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (43.2, NE)	NE (33.9, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.55, 2.17)	
p-value [3]	0.7953	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.56, 2.19)	
p-value [3]	0.7746	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.22 (0.64, 2.34)	
p-value [4]	0.5472	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.25 (0.61, 2.57)	
p-value [4]	0.5470	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.04, 0.08)	
p-value [4]	0.5465	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.6)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	170 (99.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	0.34 (0.01, 8.27)	
p-value [4]	0.5070	
Odds Ratio (95% CI) [4]	0.34 (0.01, 8.34)	
p-value [4]	0.5066	
Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.02, 0.01)	
p-value [4]	0.3159	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.6)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	170 (99.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	0.34 (0.01, 8.27)	
p-value [4]	0.5070	
Odds Ratio (95% CI) [4]	0.34 (0.01, 8.34)	
p-value [4]	0.5066	
Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.02, 0.01)	
p-value [4]	0.3159	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	26 (15.5)	15 (8.8)
Number of censored subjects, n (%)	142 (84.5)	156 (91.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (43.4, NE)	NE (48.1, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.67 (0.88, 3.16)	
p-value [3]	0.1126	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.67 (0.88, 3.16)	
p-value [3]	0.1124	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.76 (0.97, 3.21)	
p-value [4]	0.0631	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.90 (0.97, 3.74)	
p-value [4]	0.0614	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (-0.00, 0.14)	
p-value [4]	0.0576	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	168 (100.0)	171 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	4 (2.4)	2 (1.2)
Number of censored subjects, n (%)	164 (97.6)	169 (98.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.90 (0.35, 10.43)	
p-value [3]	0.4505	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.87 (0.34, 10.24)	
p-value [3]	0.4638	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.04 (0.38, 10.97)	
p-value [4]	0.4080	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.06 (0.37, 11.41)	
p-value [4]	0.4074	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
p-value [4]	0.3986	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

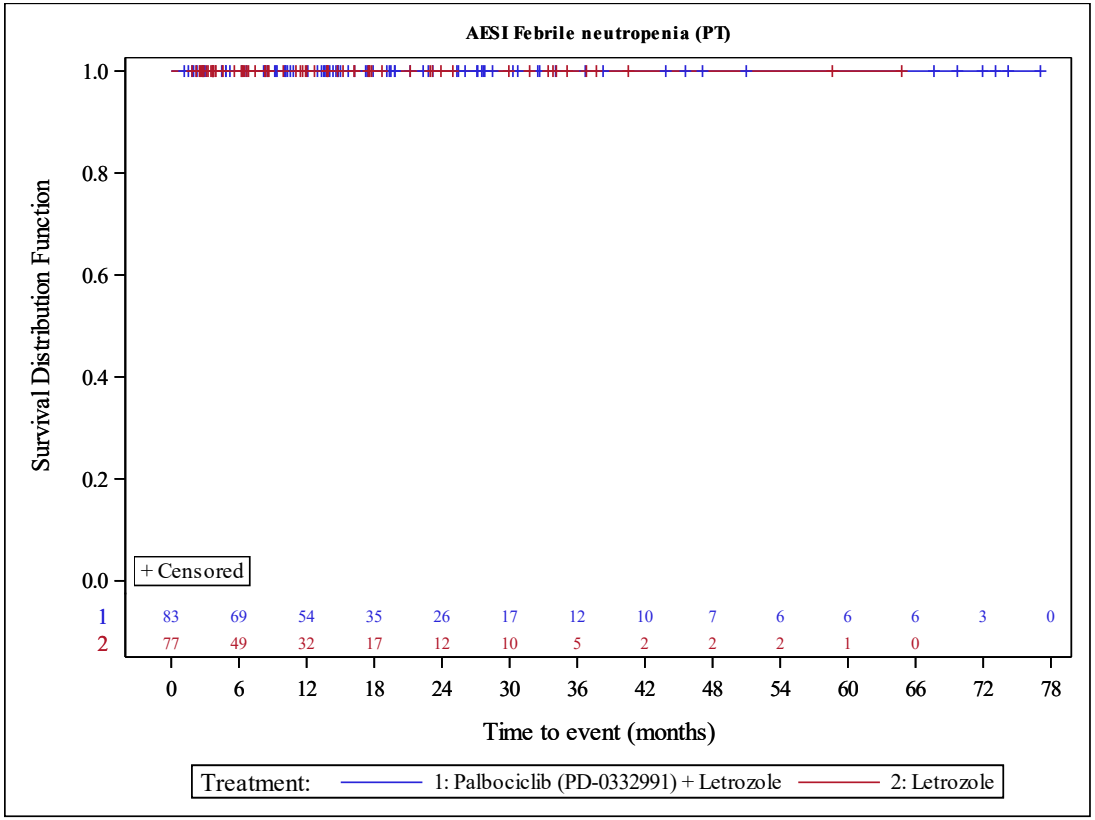
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	25 (14.9)	14 (8.2)
Number of censored subjects, n (%)	143 (85.1)	157 (91.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (43.4, NE)	NE (48.1, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.70 (0.88, 3.29)	
p-value [3]	0.1087	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.71 (0.88, 3.29)	
p-value [3]	0.1074	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.82 (0.98, 3.37)	
p-value [4]	0.0584	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.96 (0.98, 3.92)	
p-value [4]	0.0567	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (-0.00, 0.13)	
p-value [4]	0.0527	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

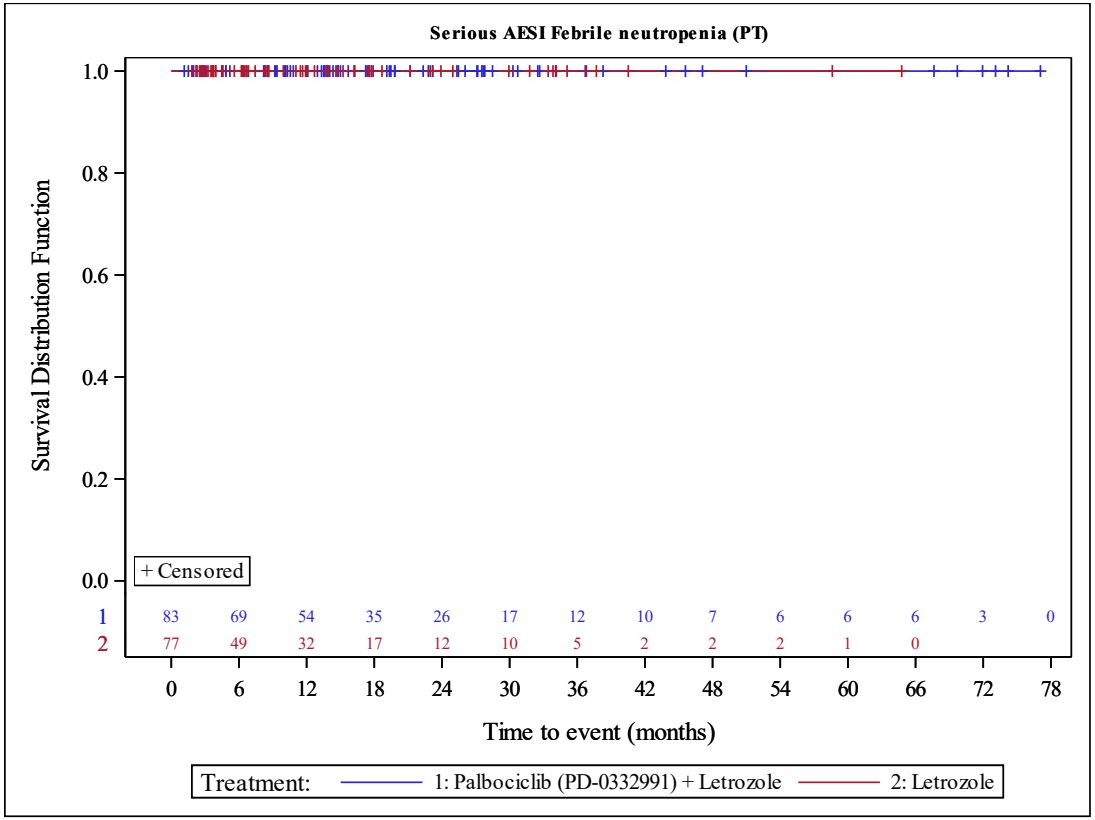
Anhang 4-G 1.11.28: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



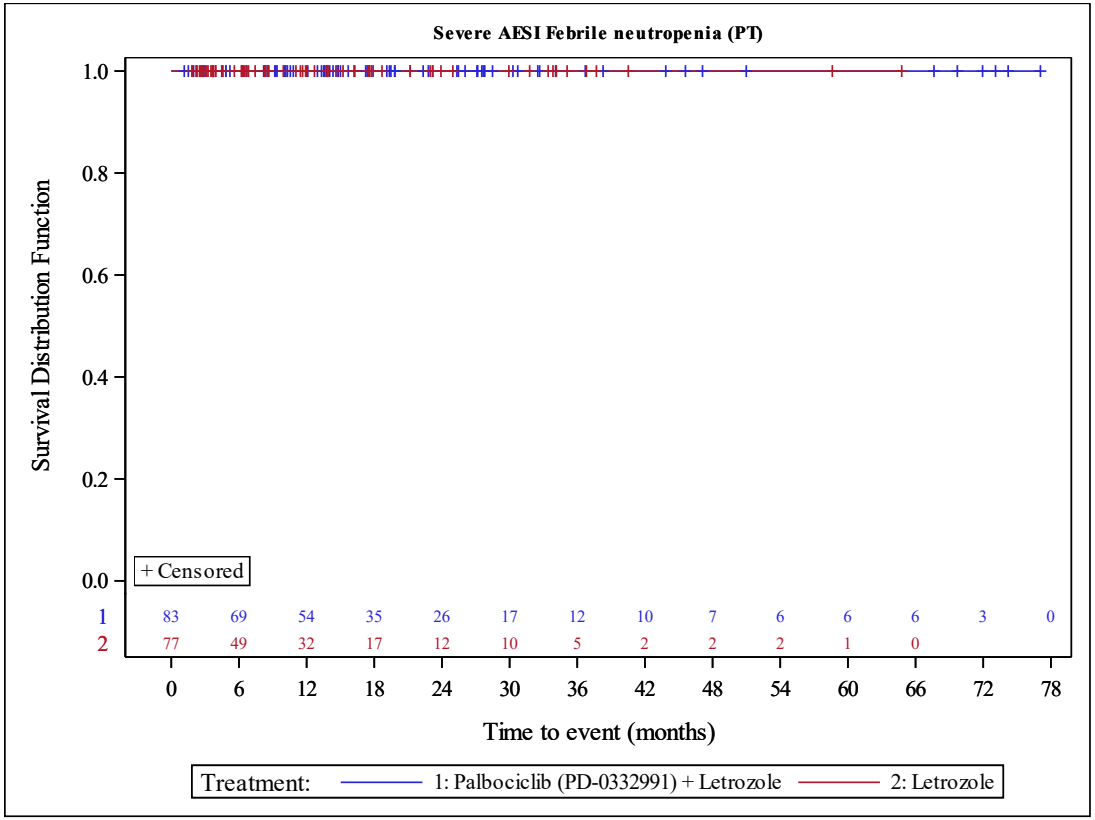
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



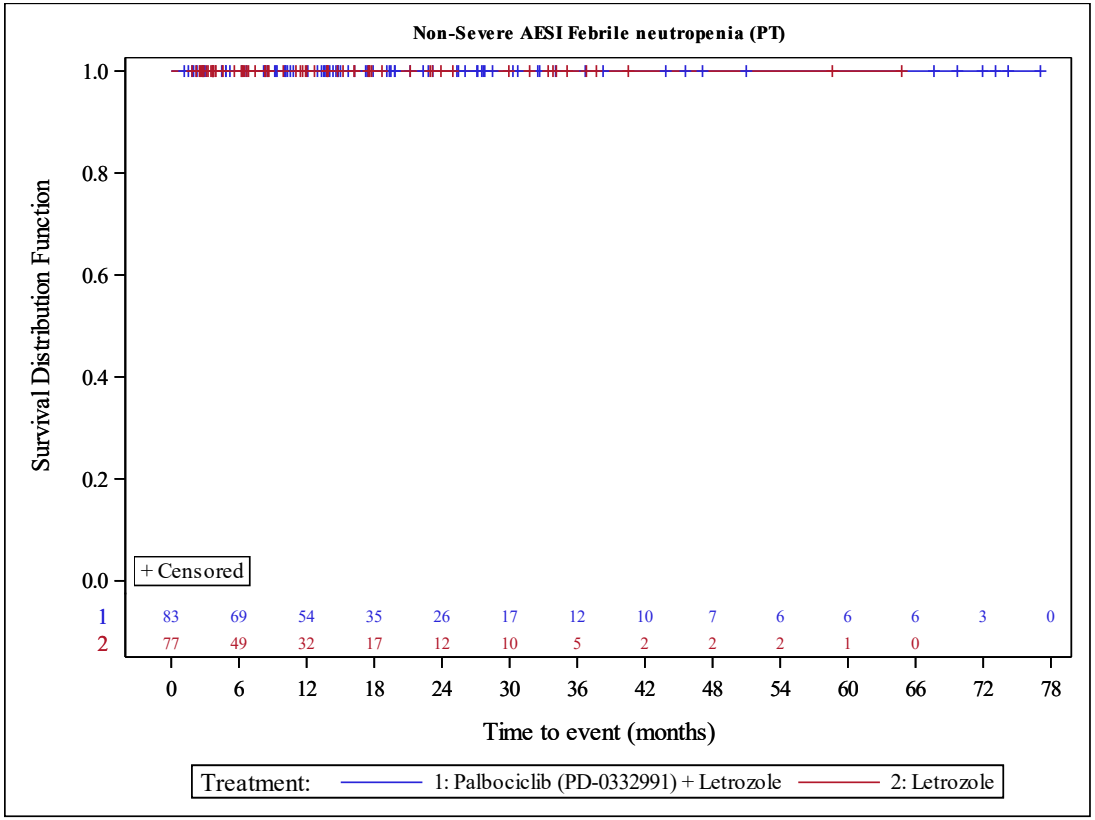
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



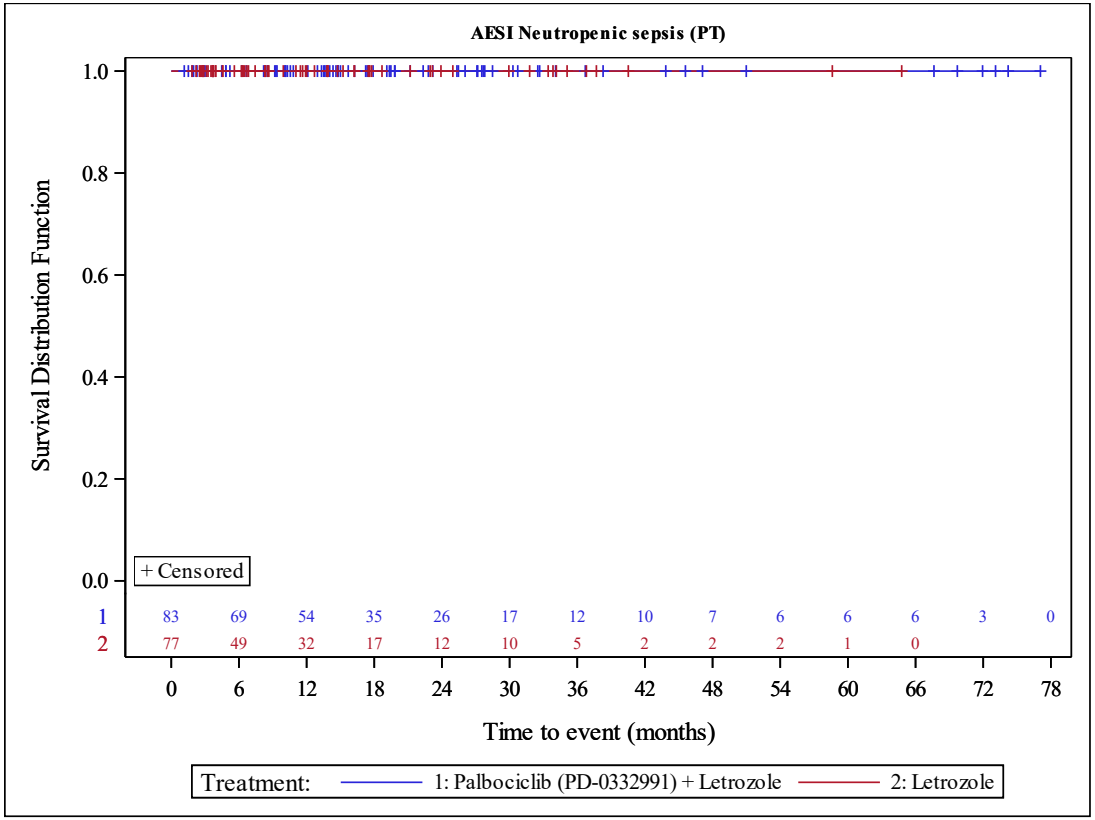
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



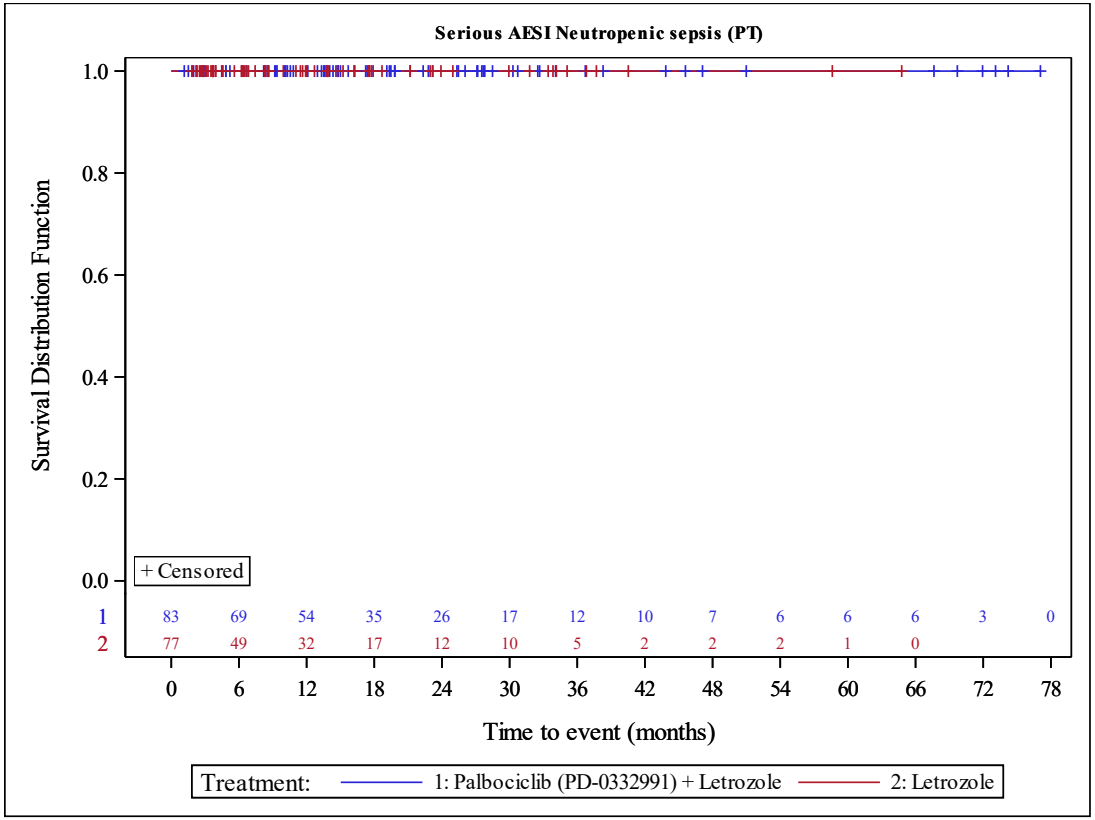
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



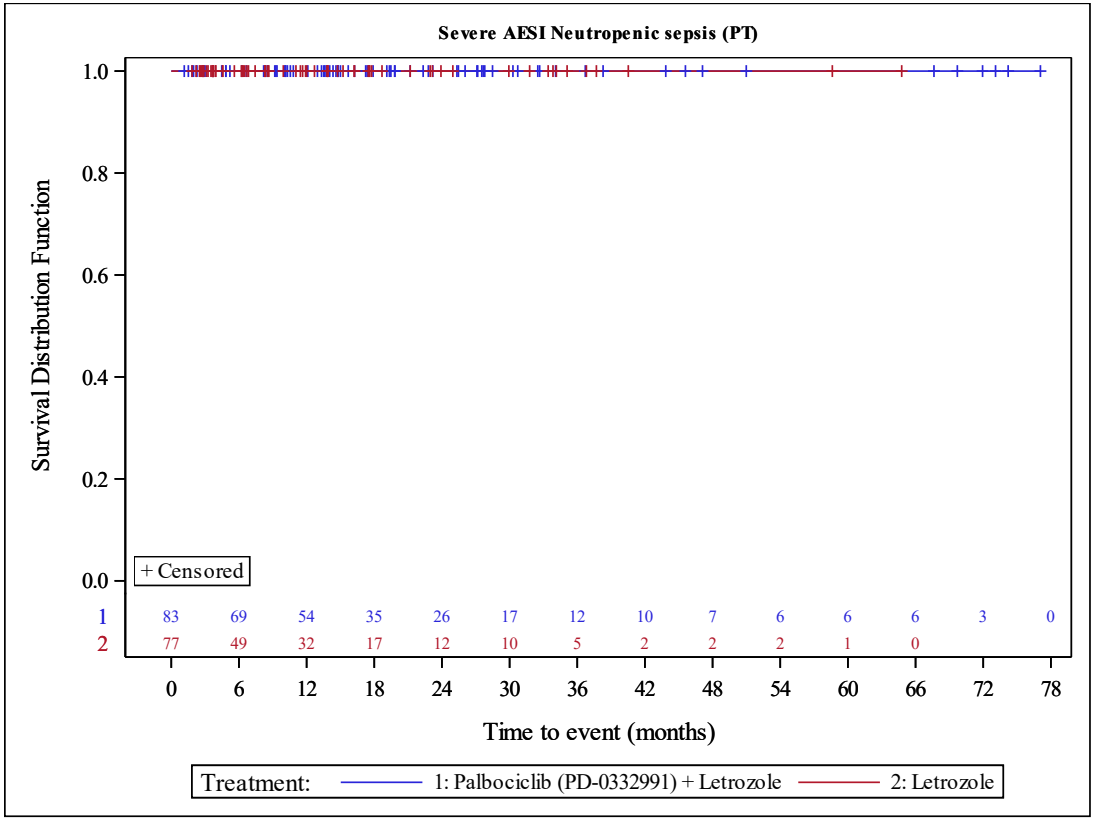
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



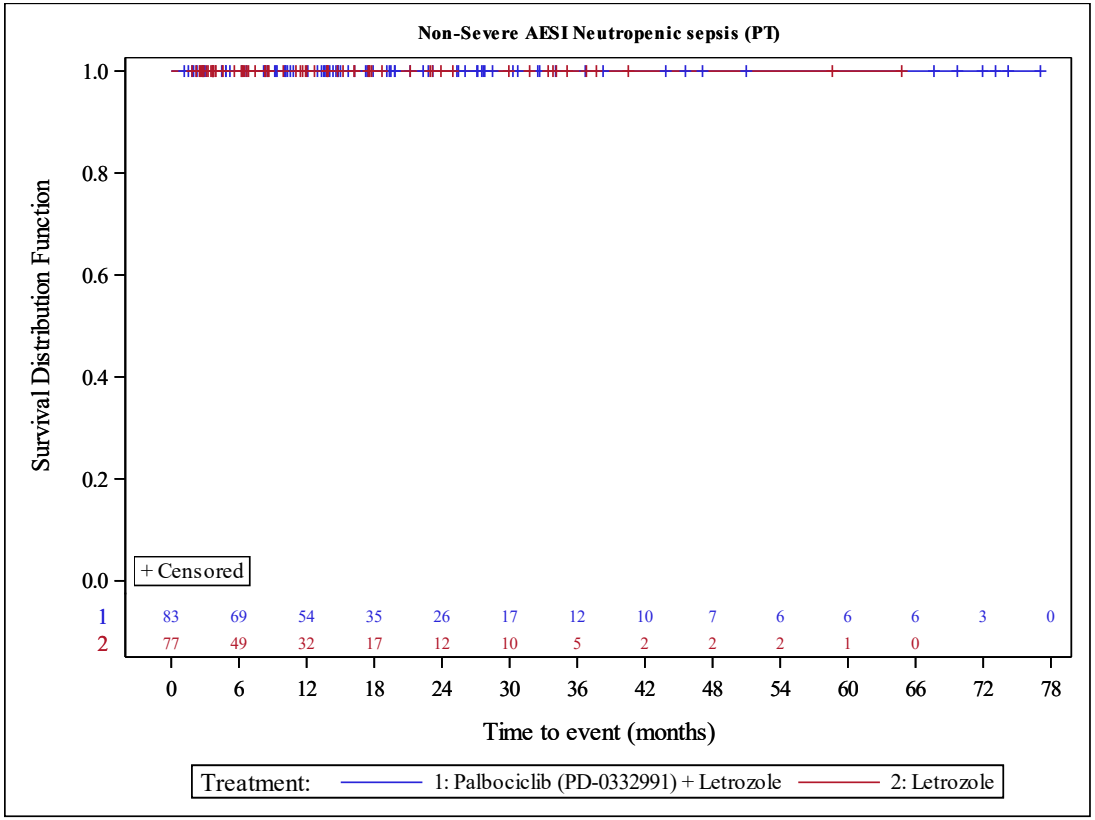
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



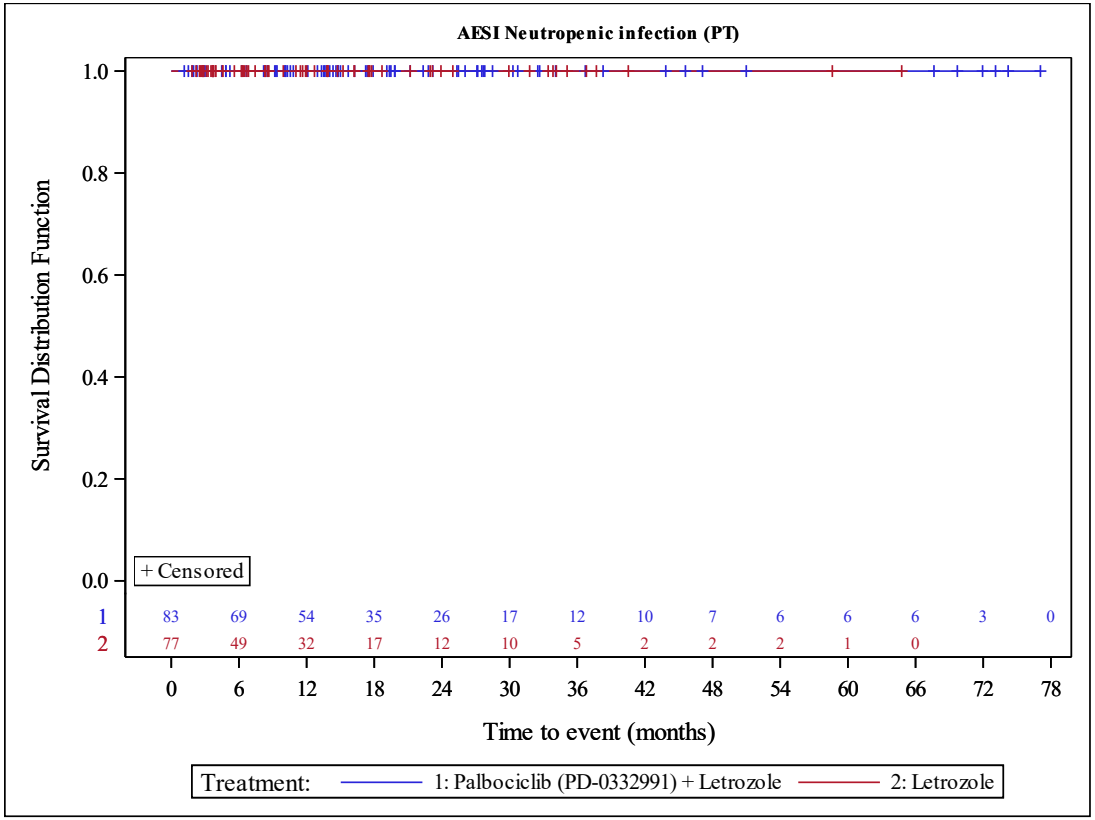
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



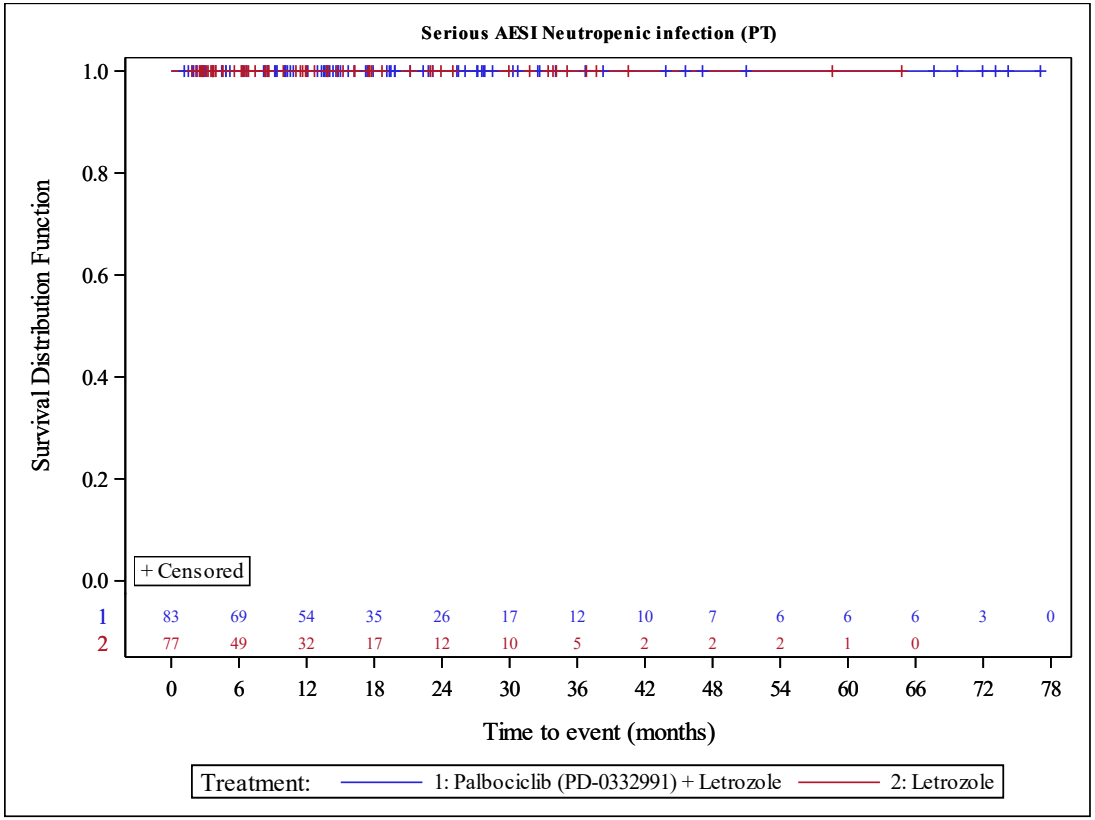
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



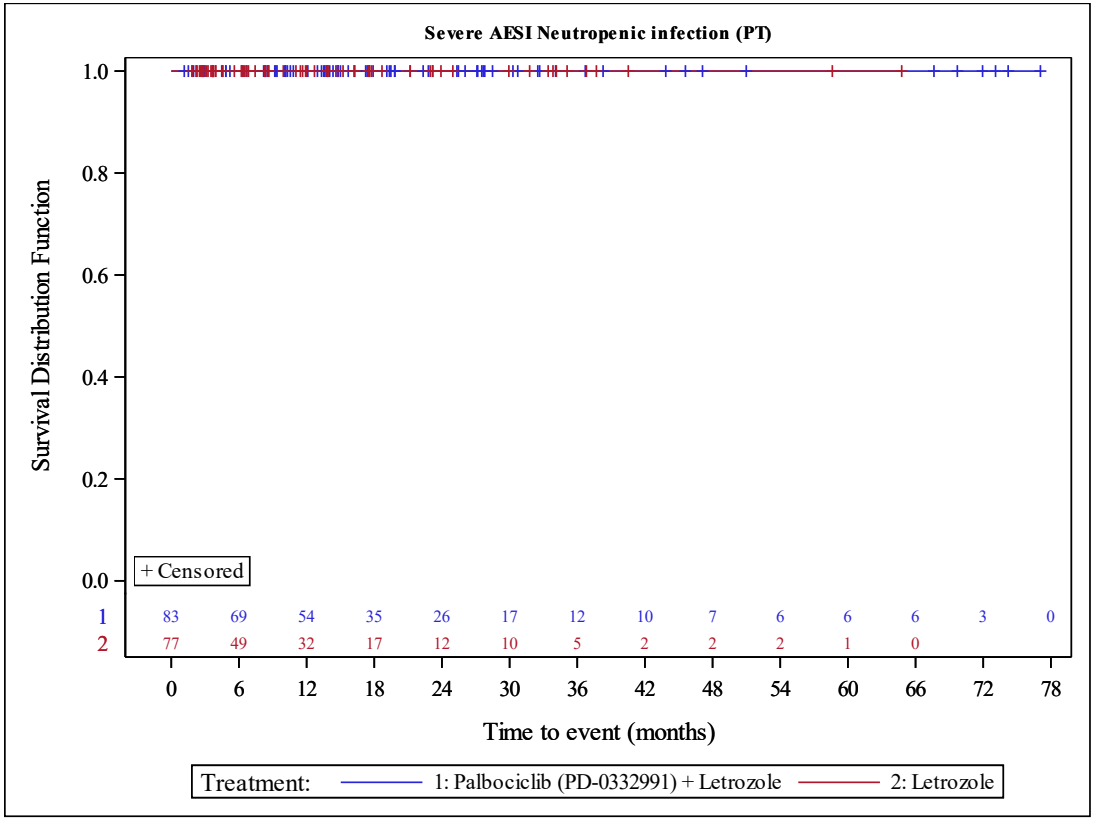
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



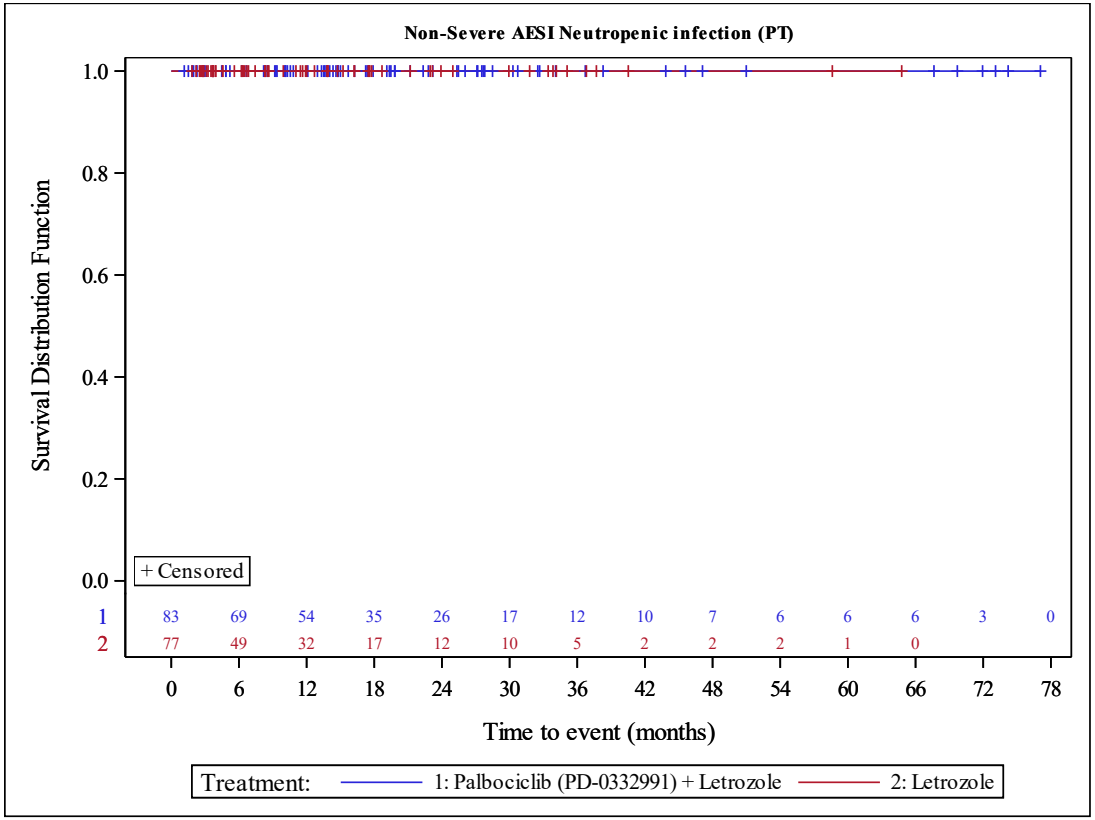
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



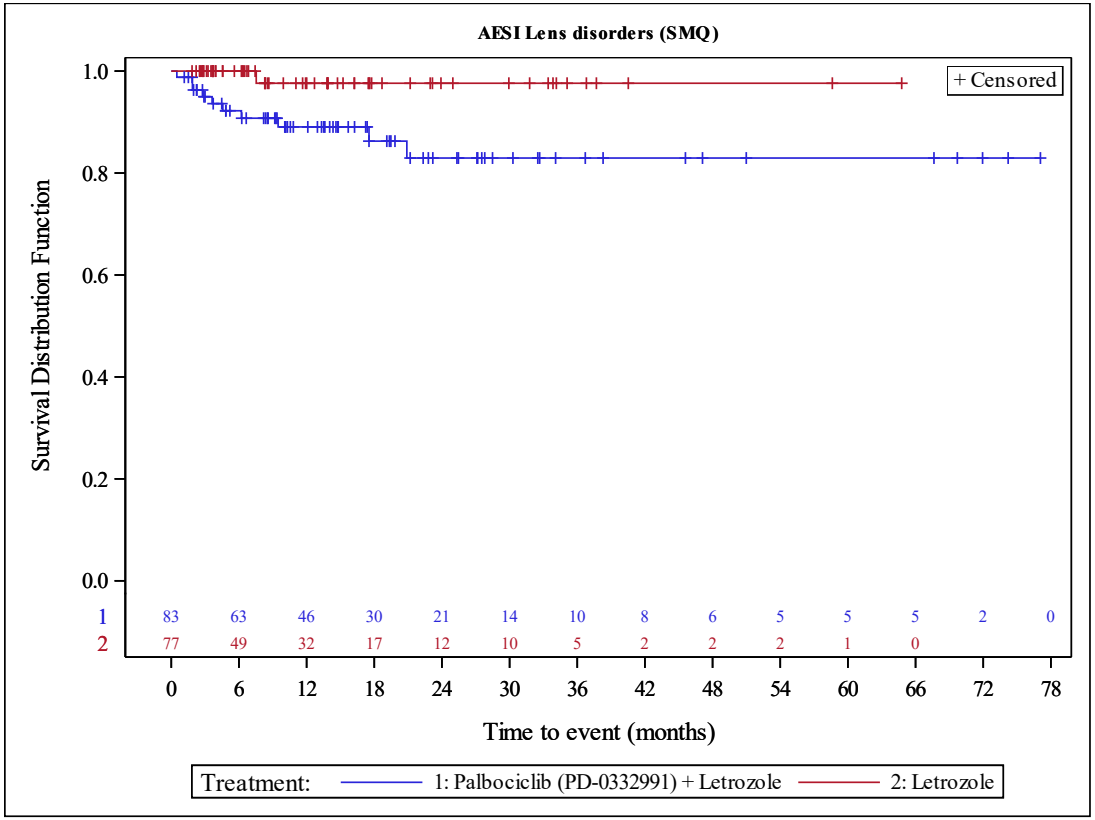
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



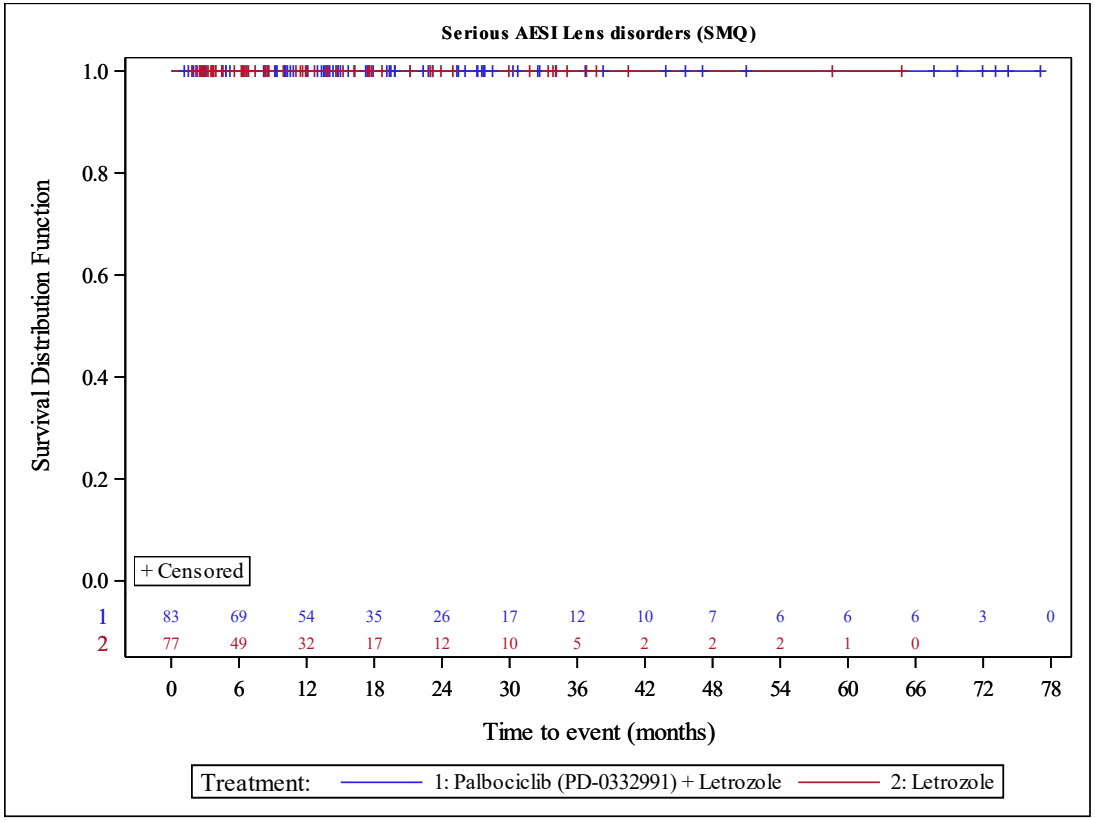
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



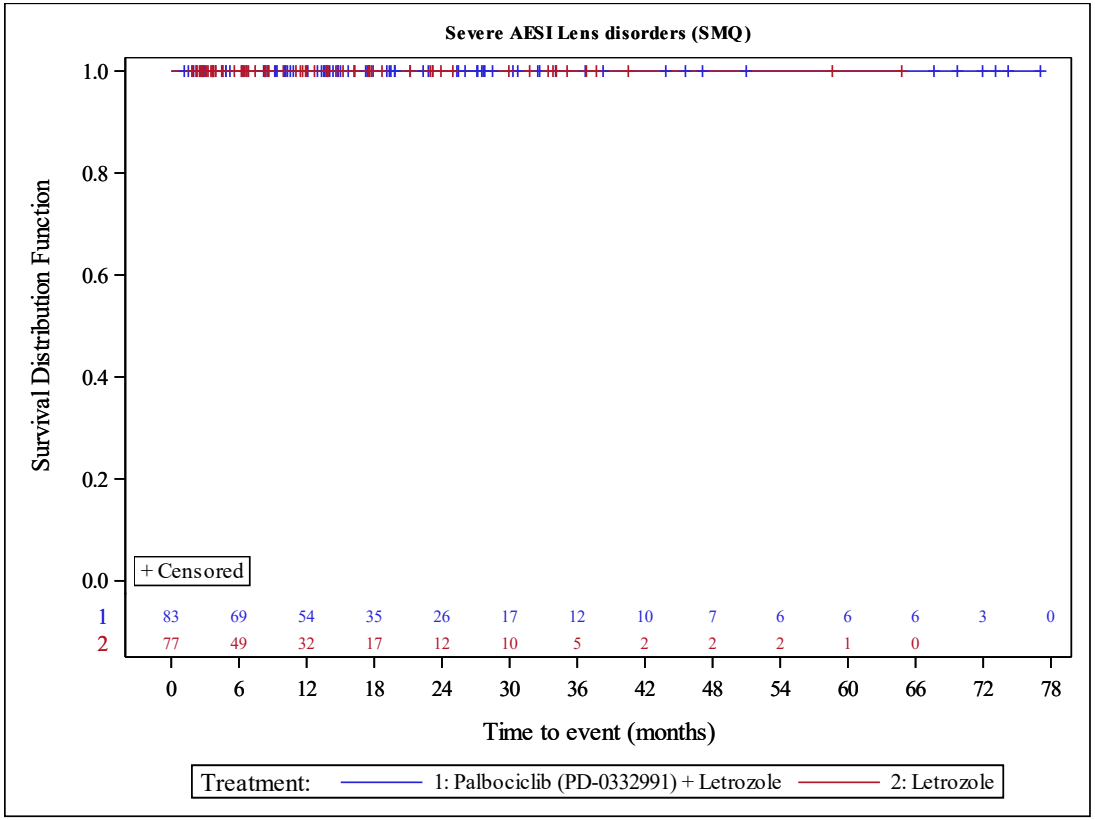
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



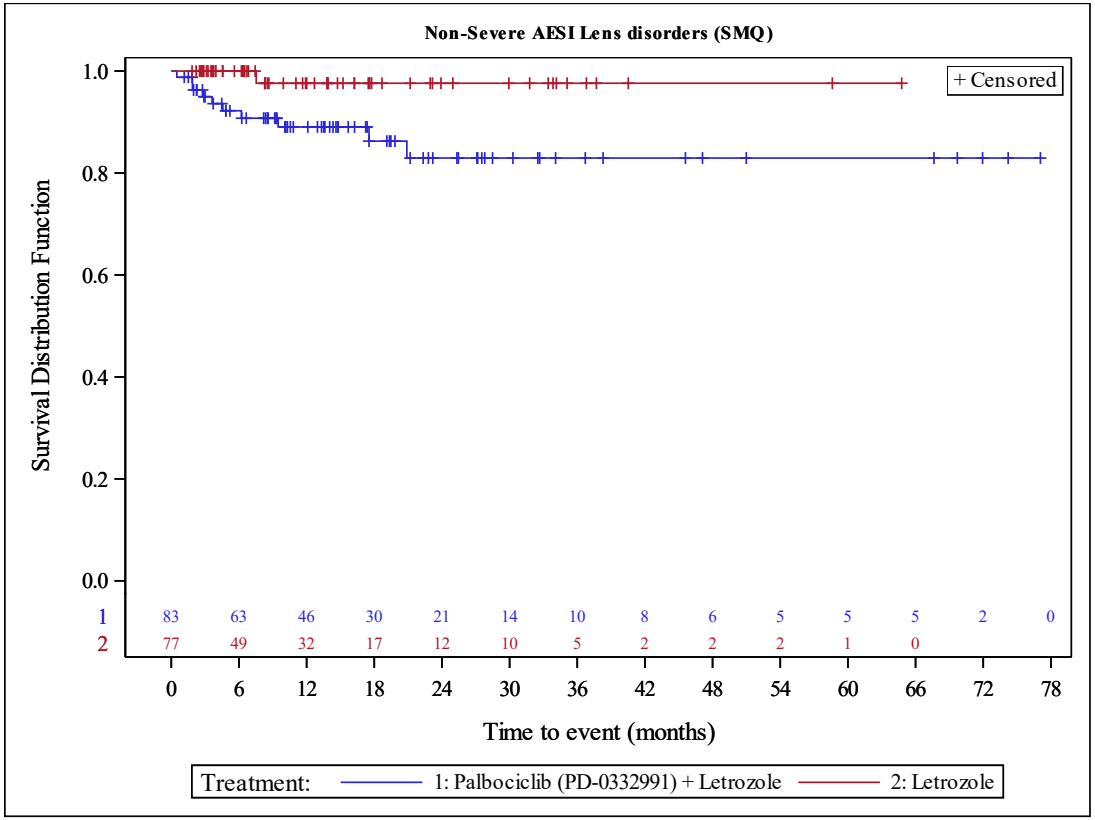
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



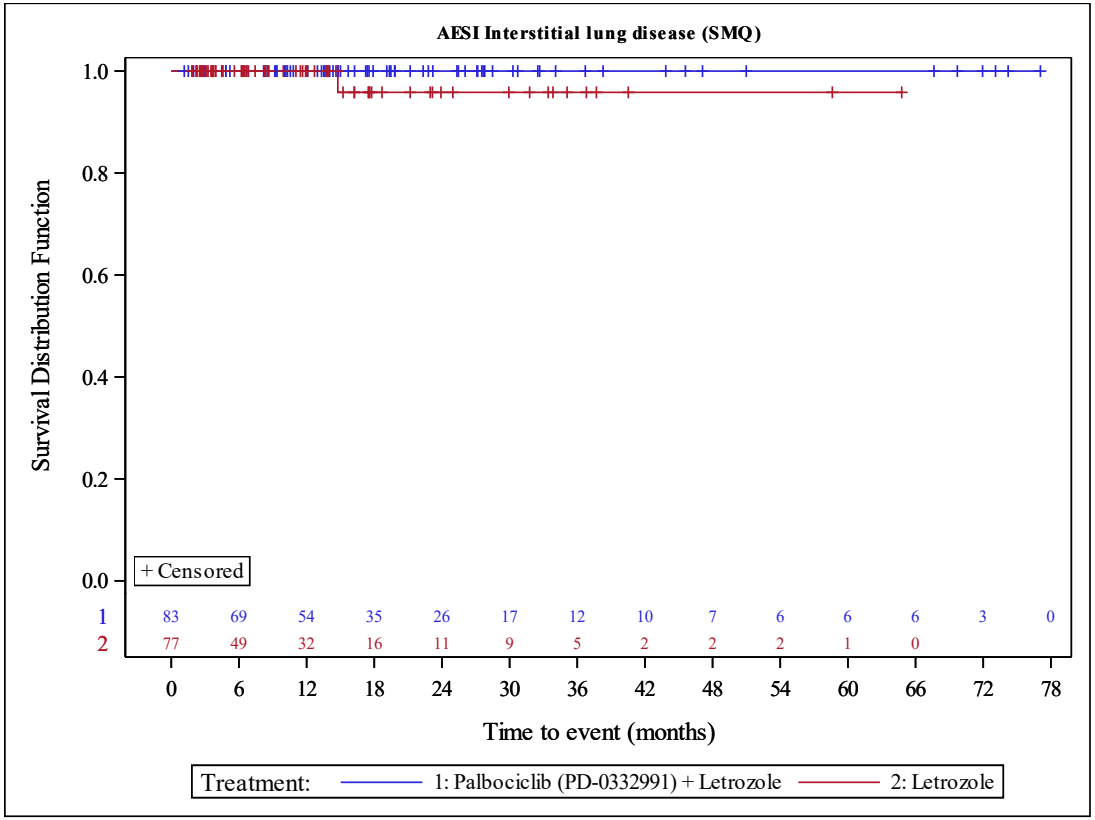
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



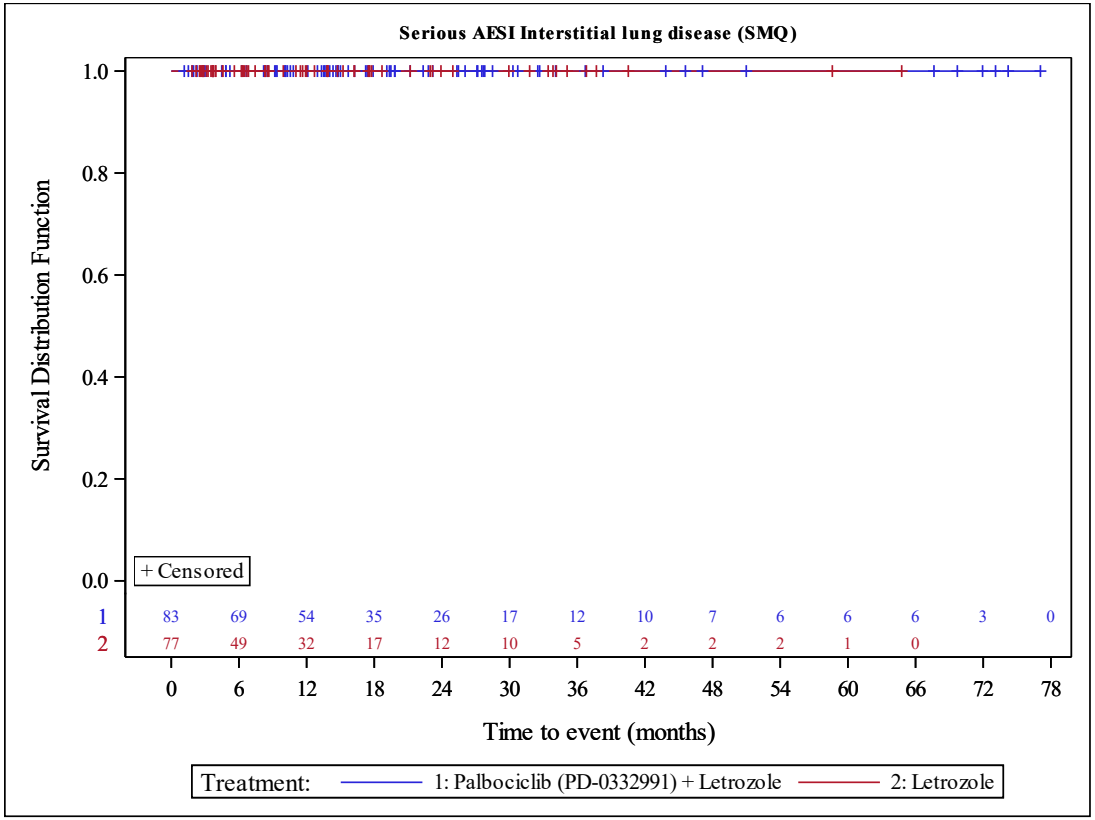
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



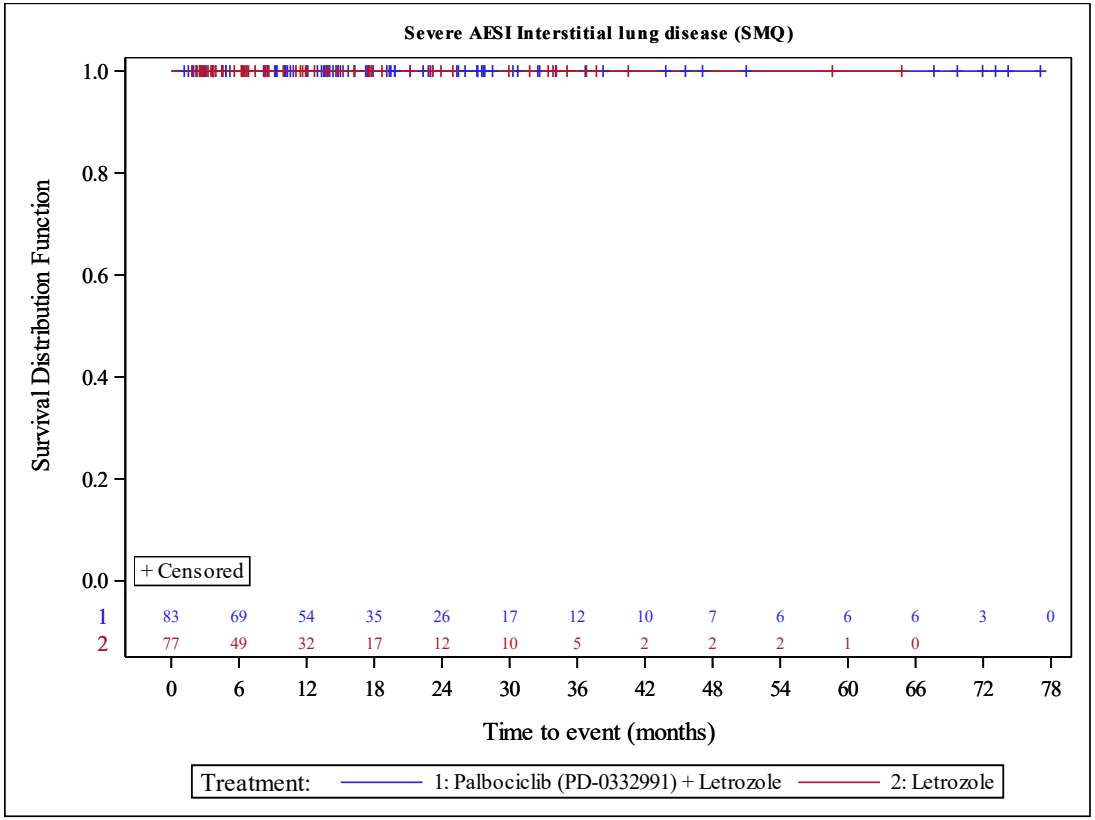
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



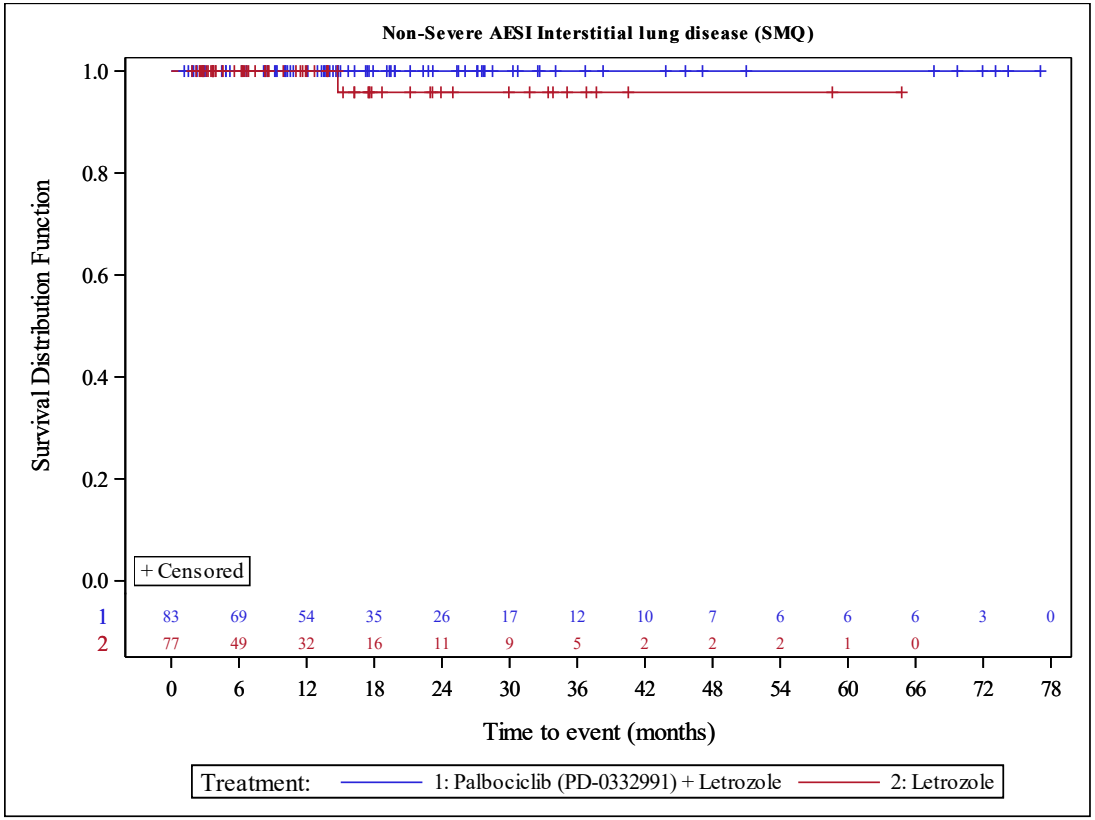
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



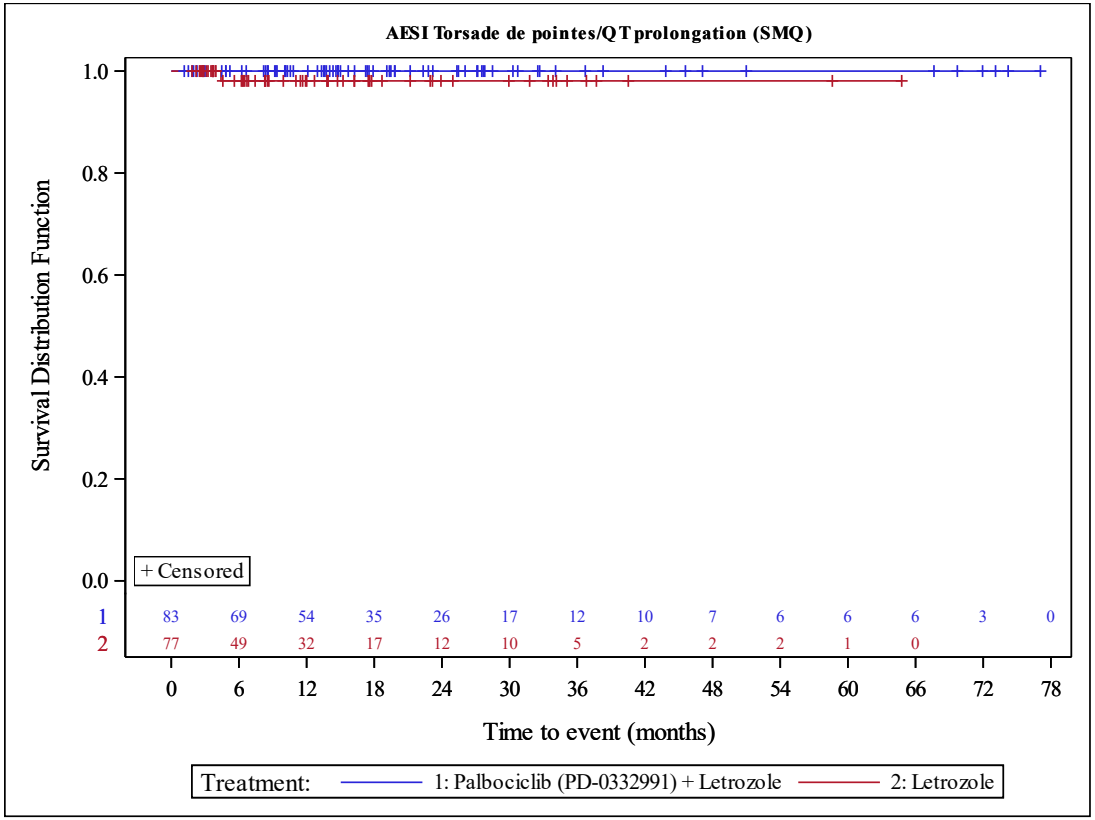
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



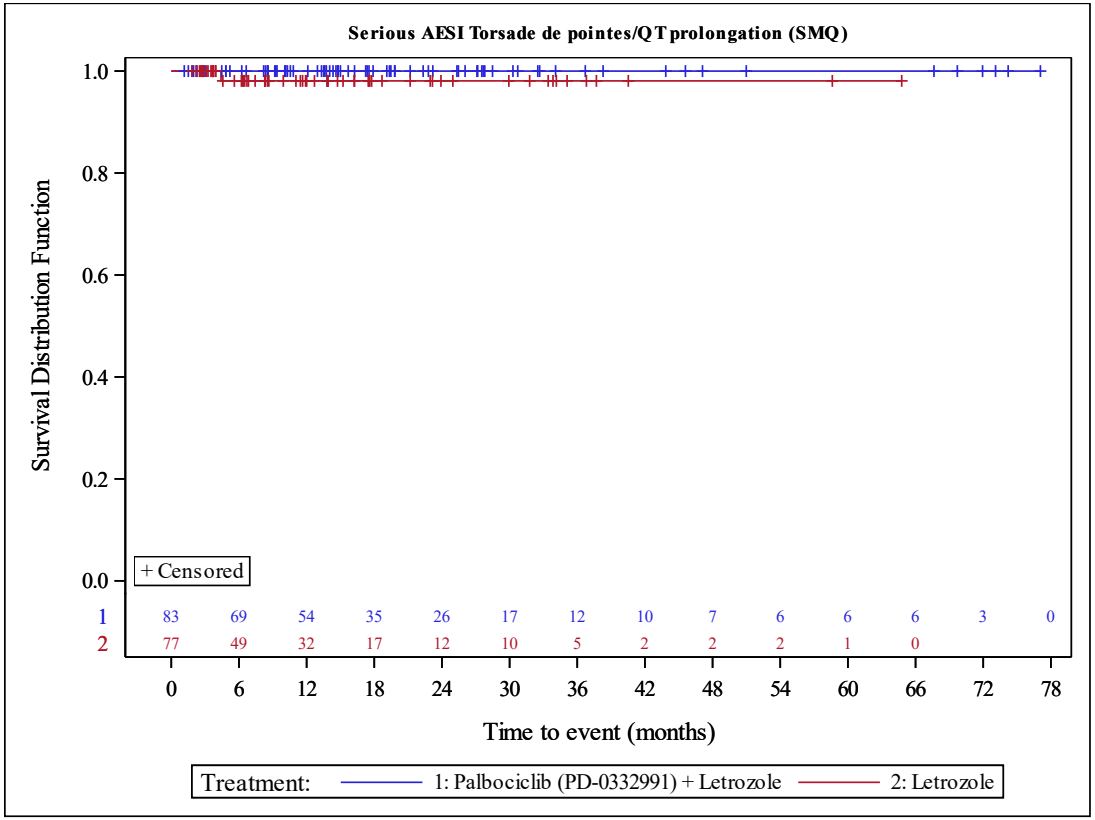
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



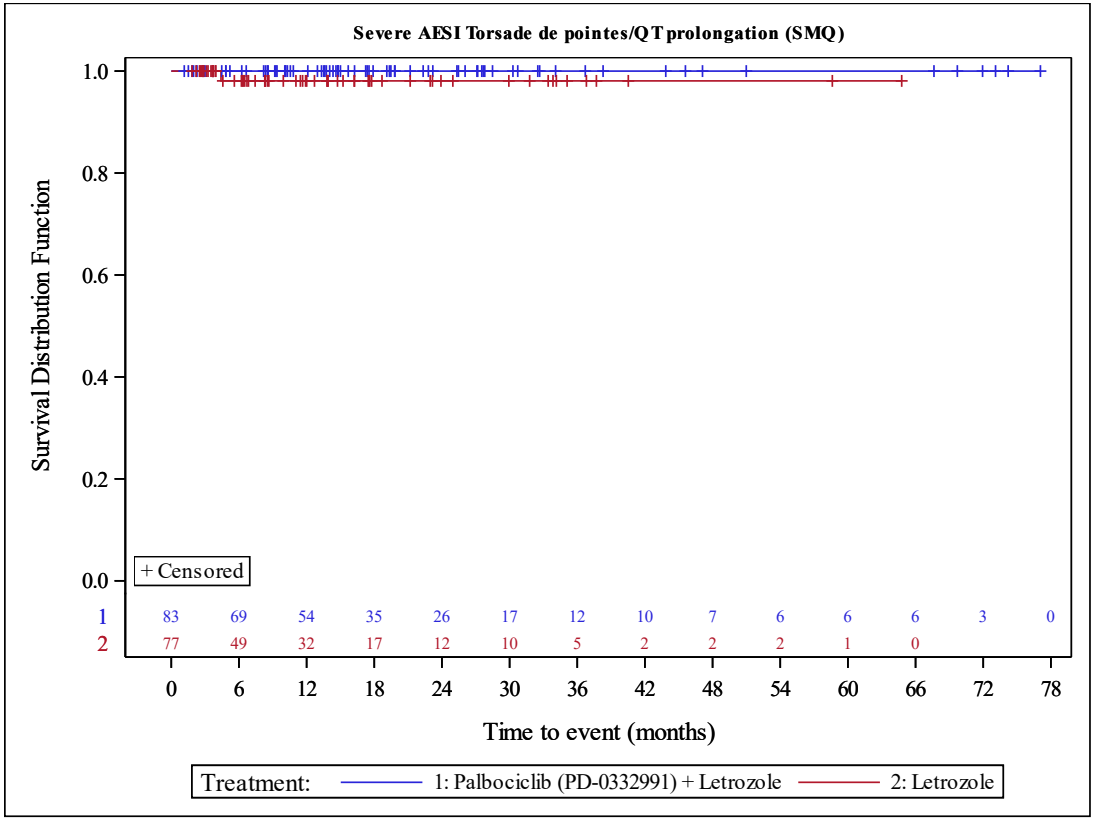
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



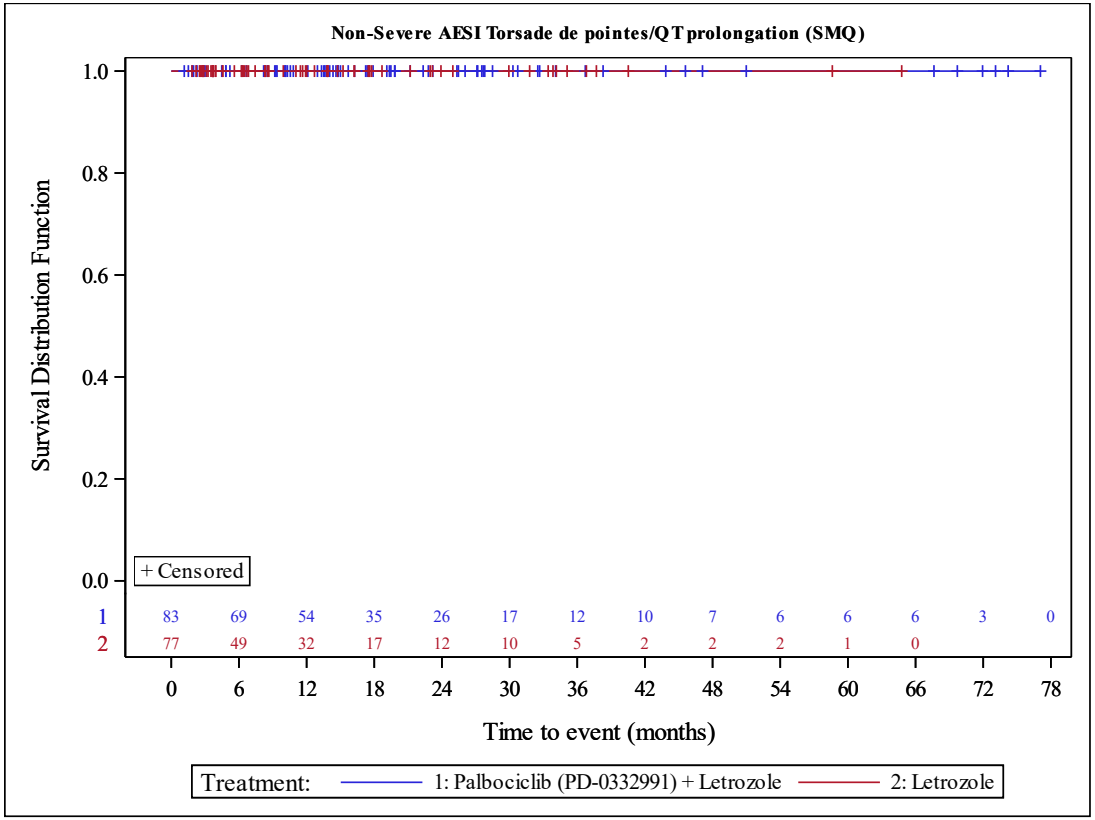
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

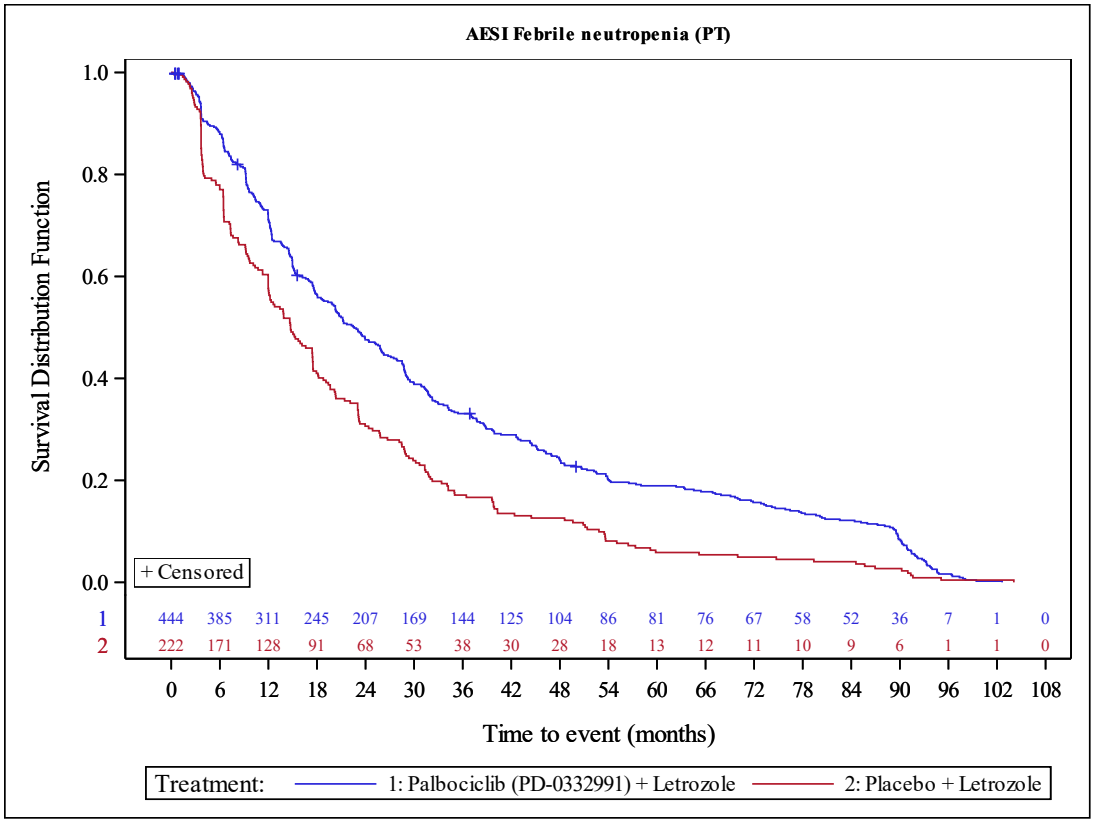
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

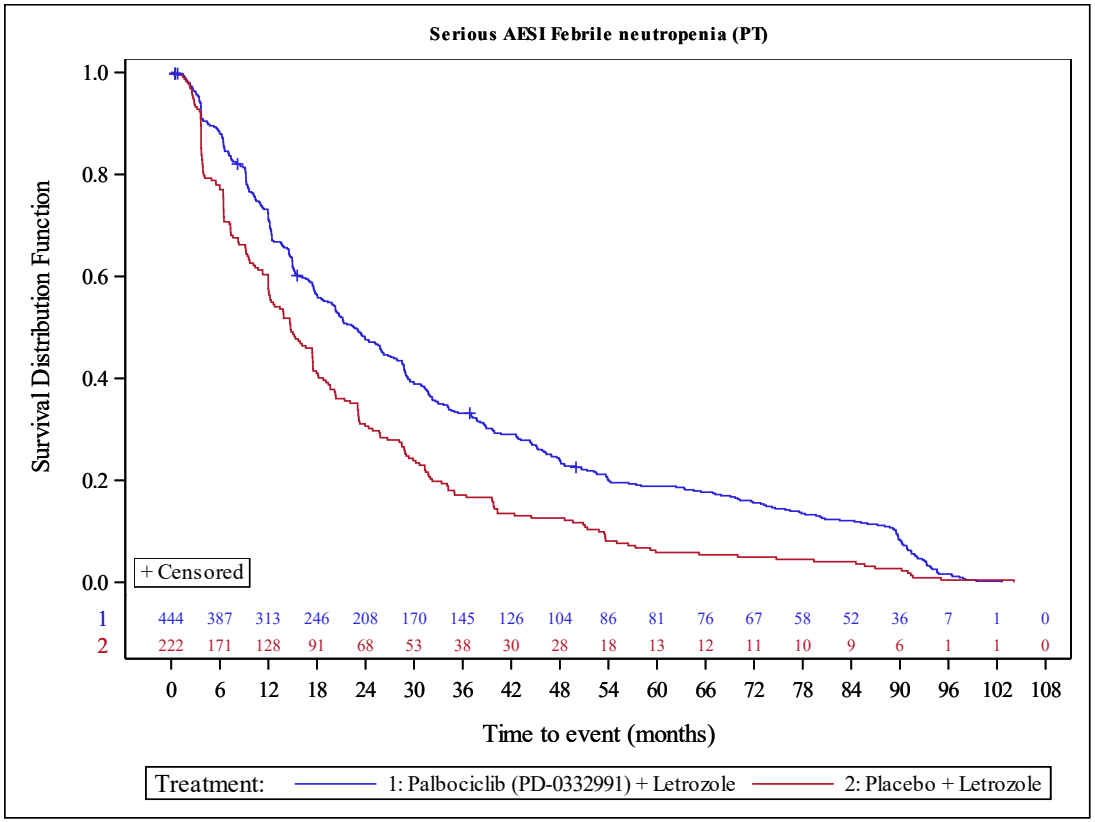
Anhang 4-G 1.11.29: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



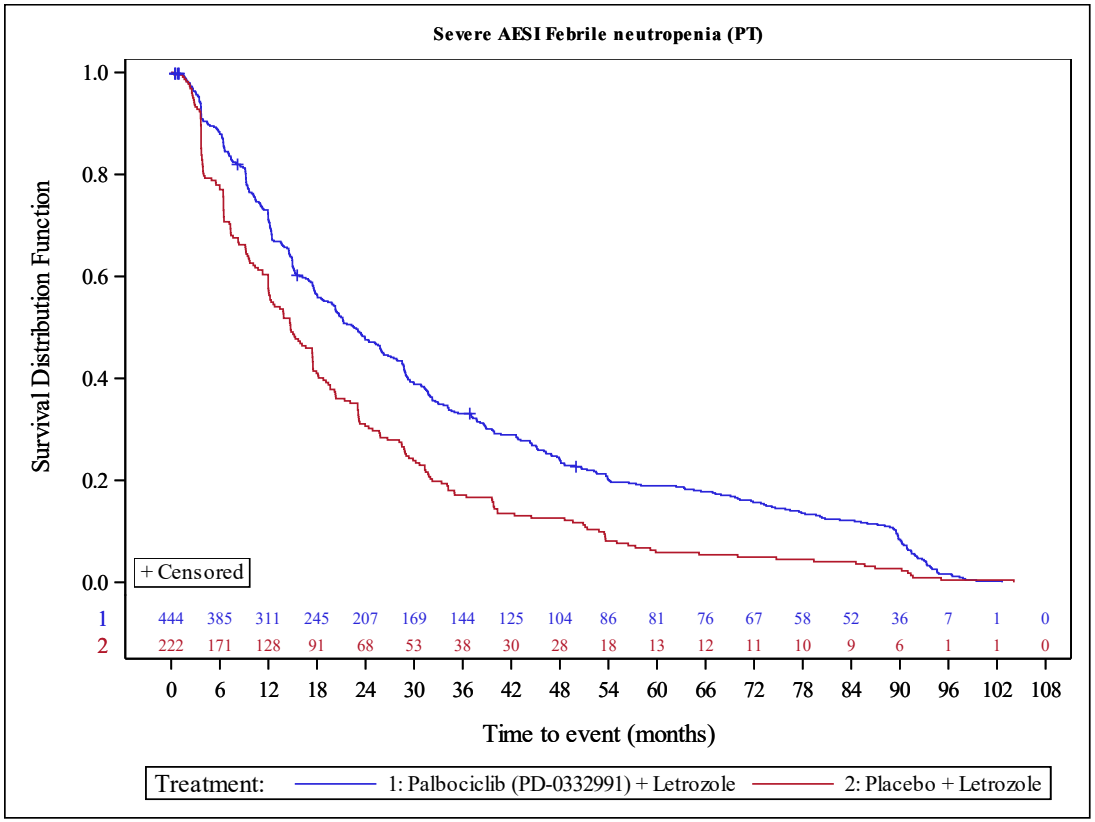
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



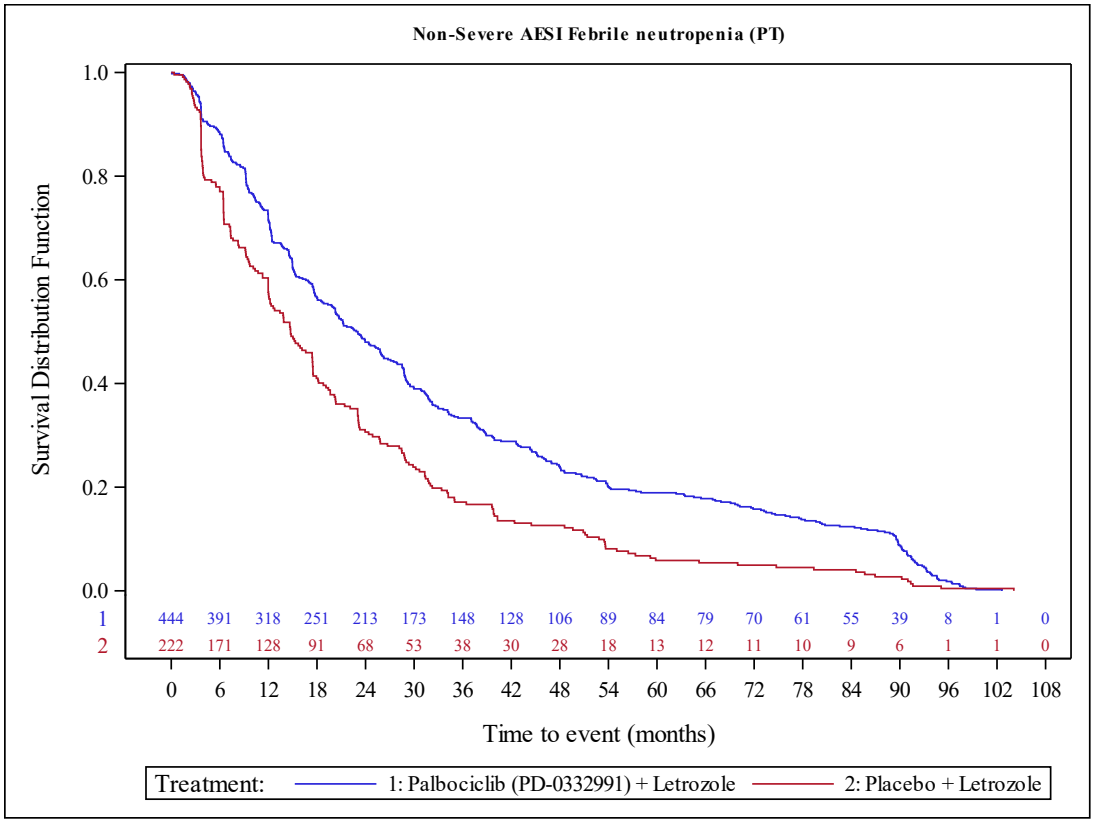
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



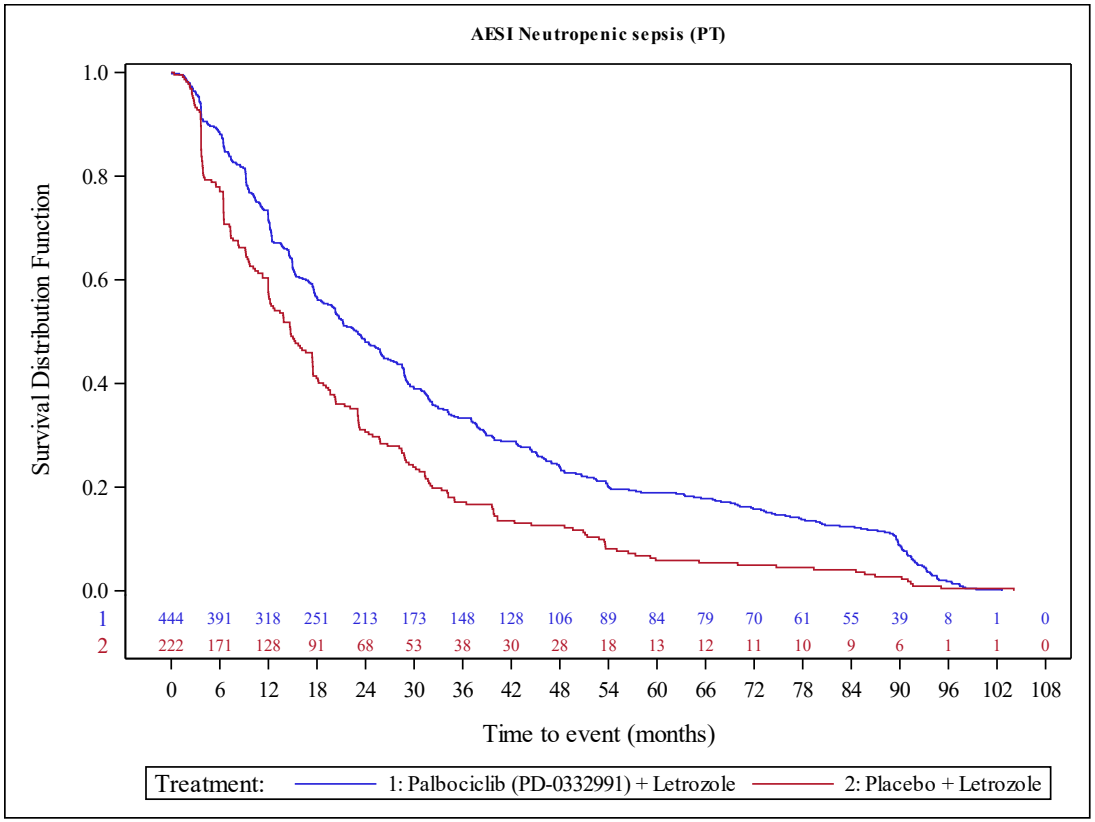
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



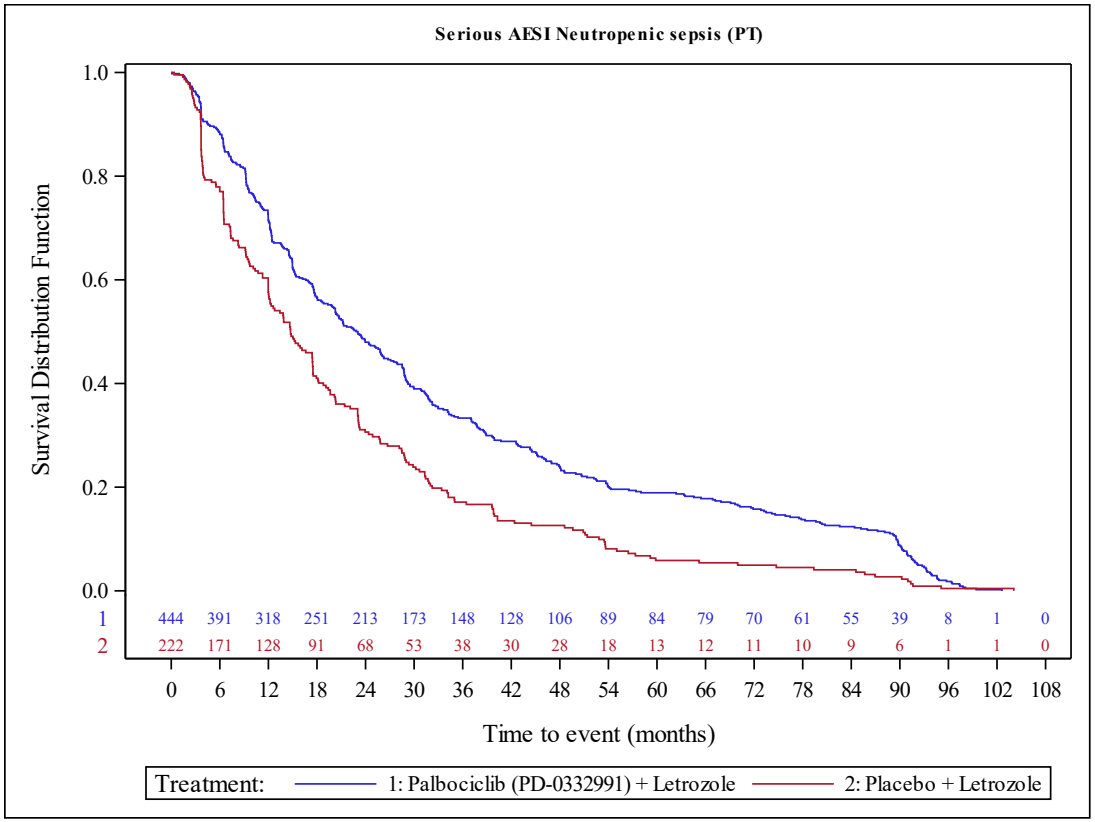
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



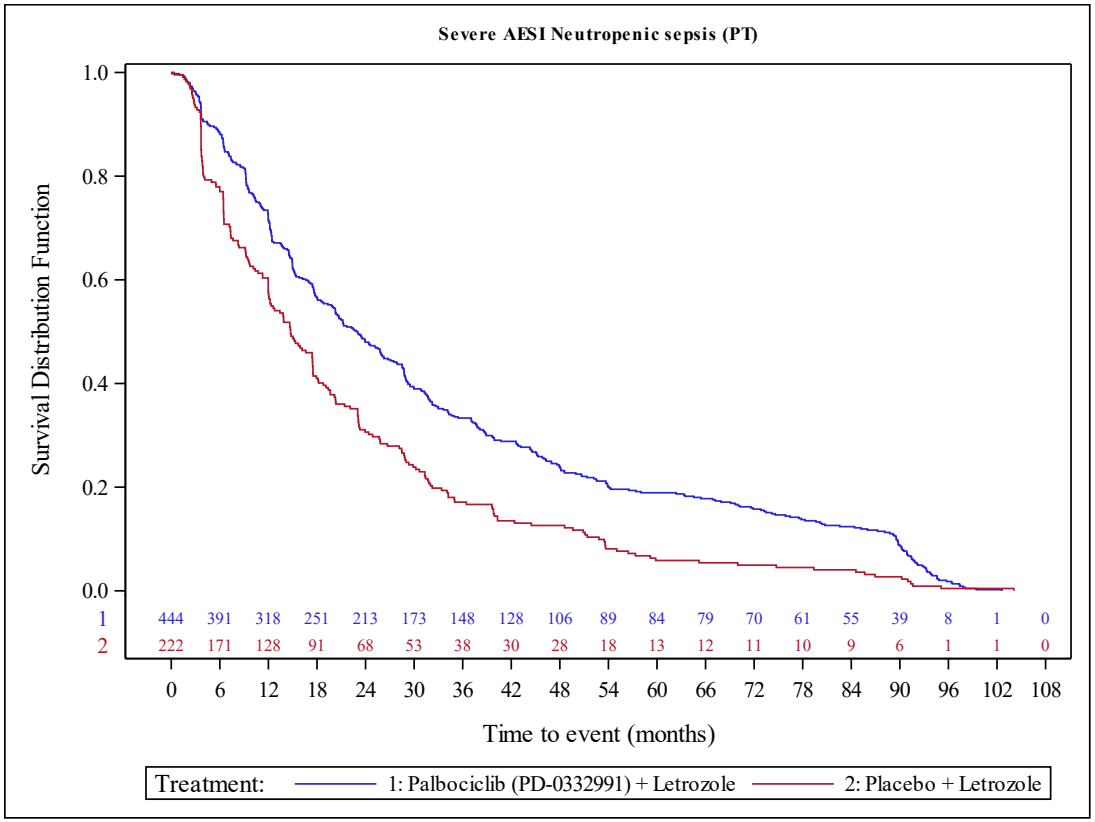
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



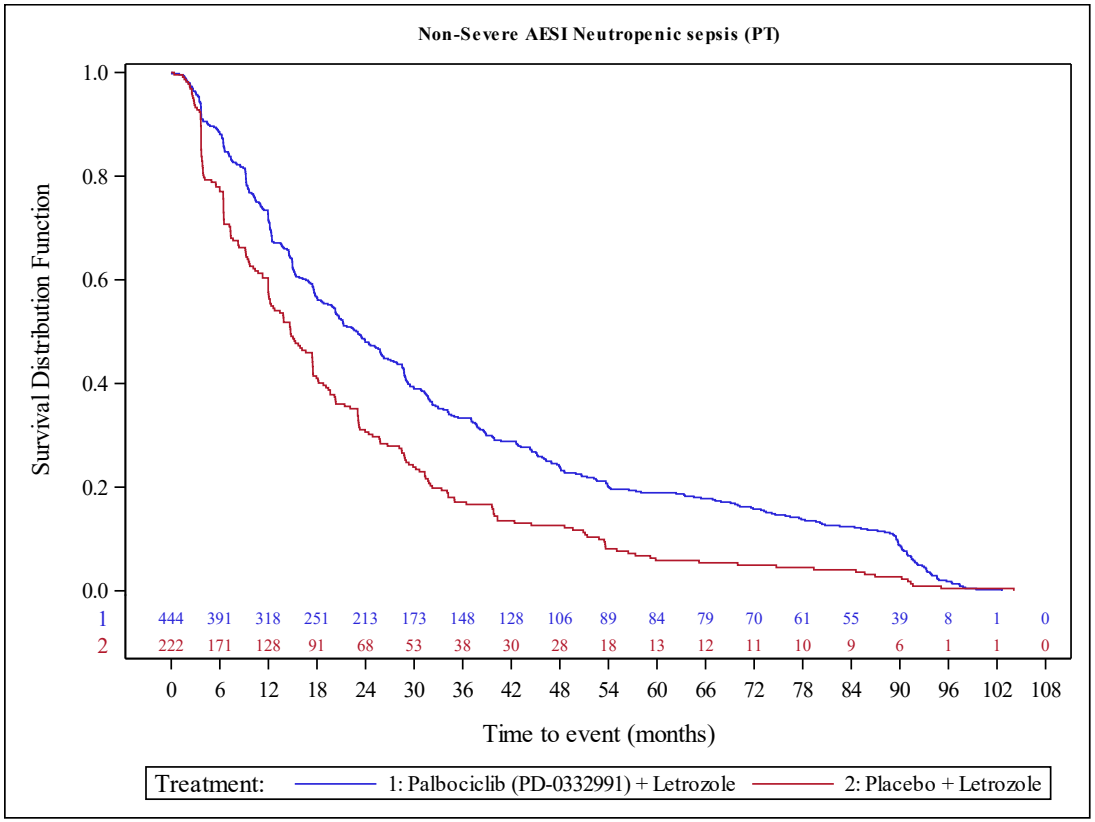
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



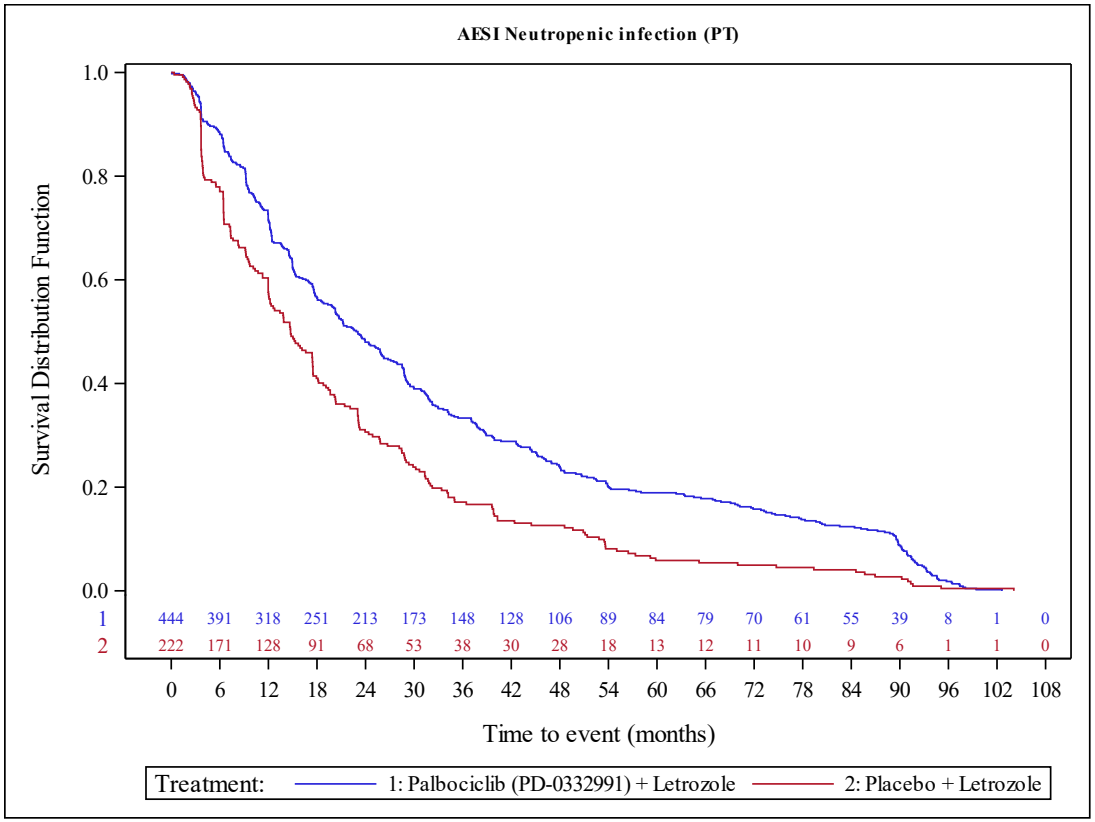
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



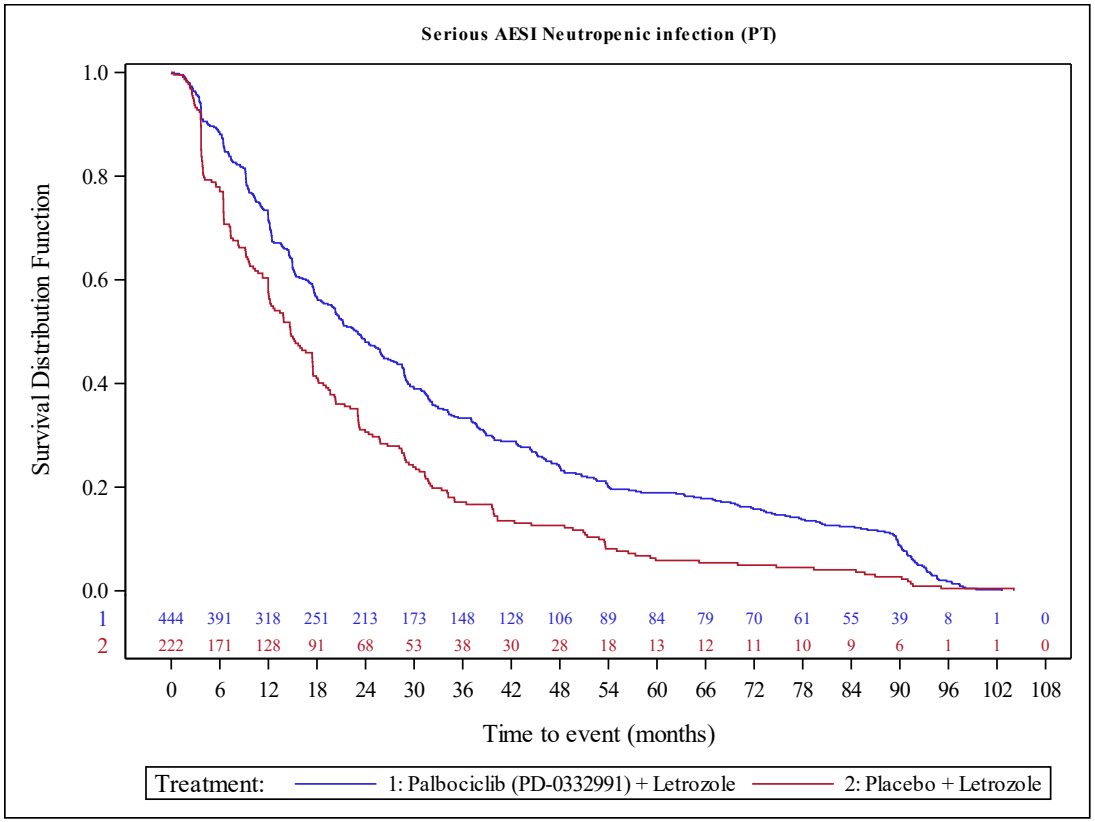
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



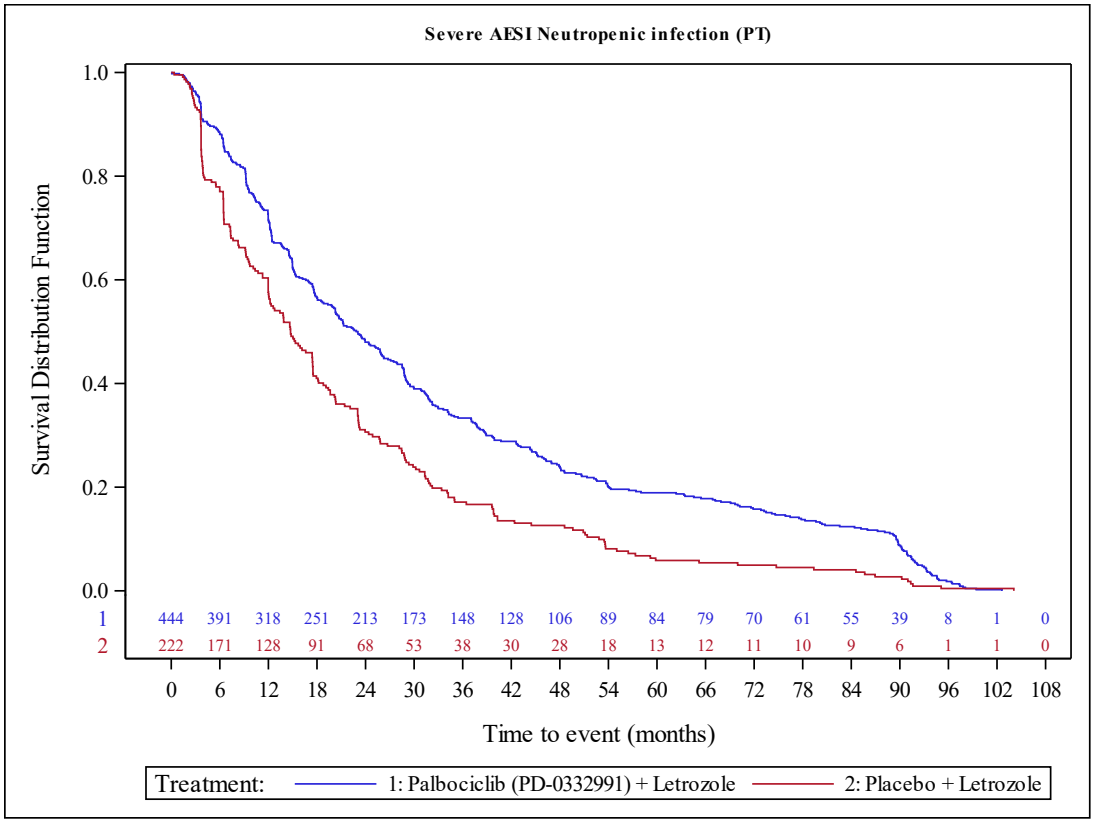
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



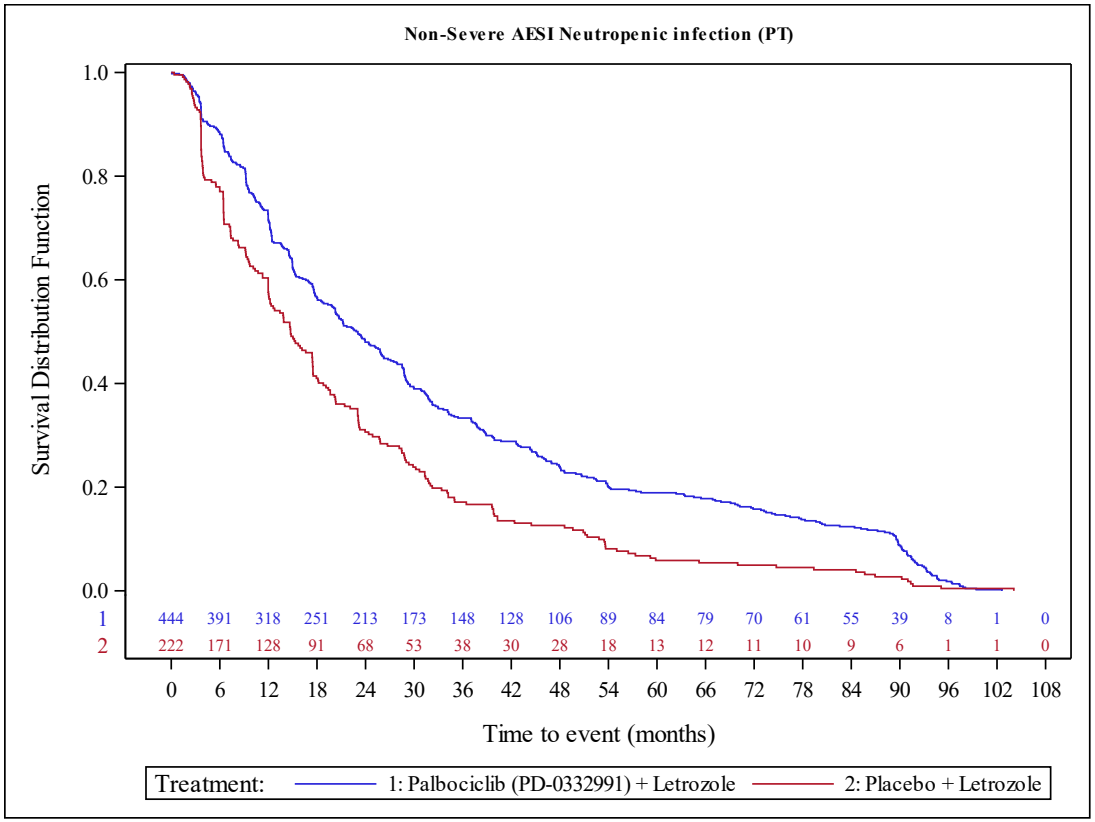
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



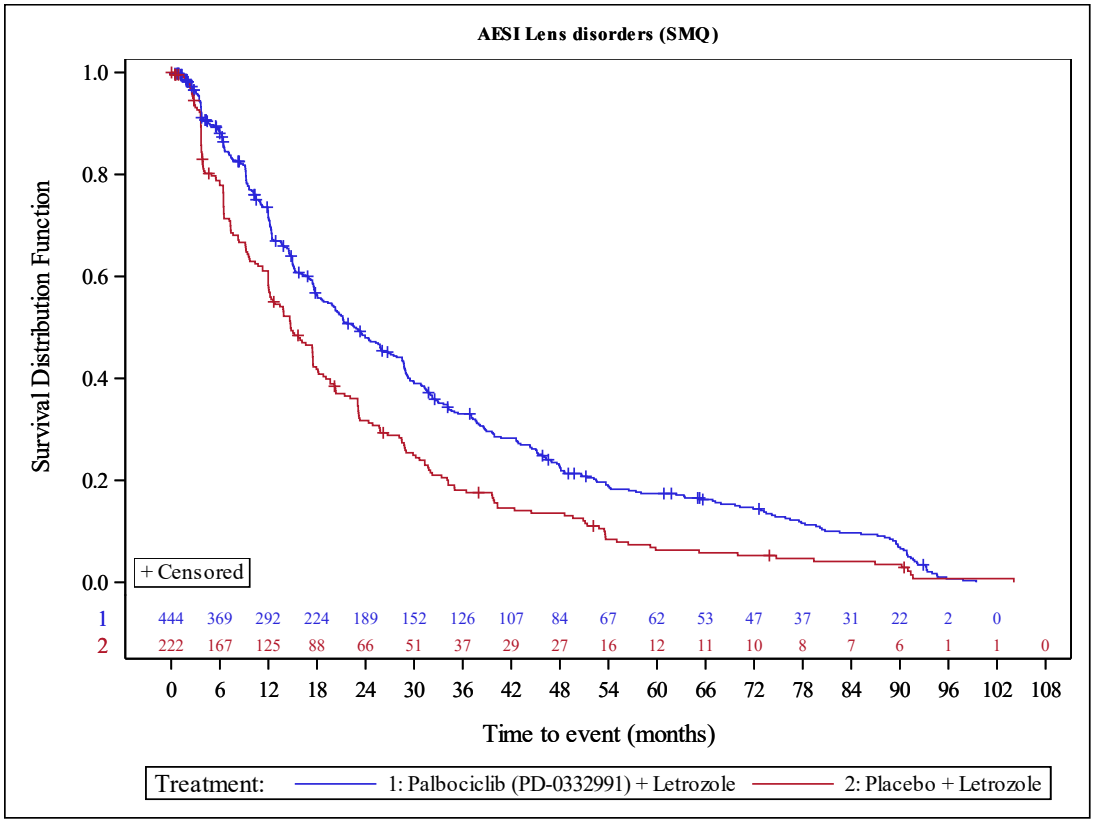
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



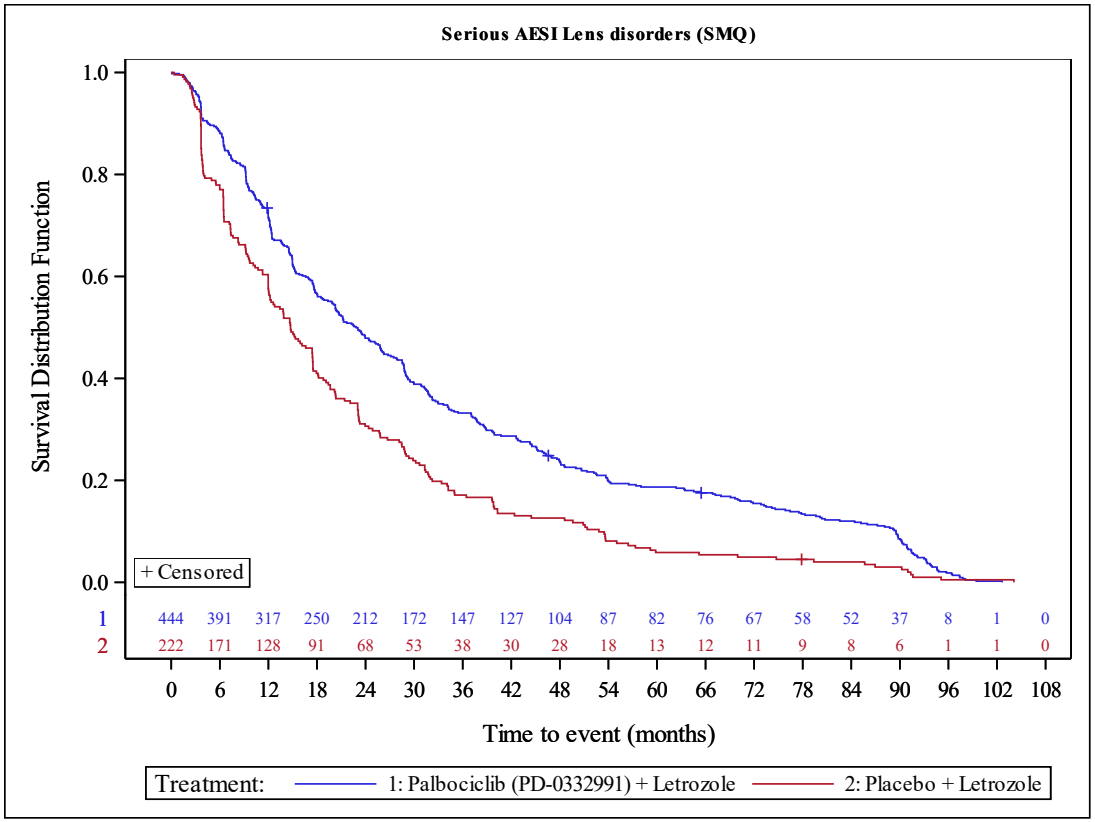
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



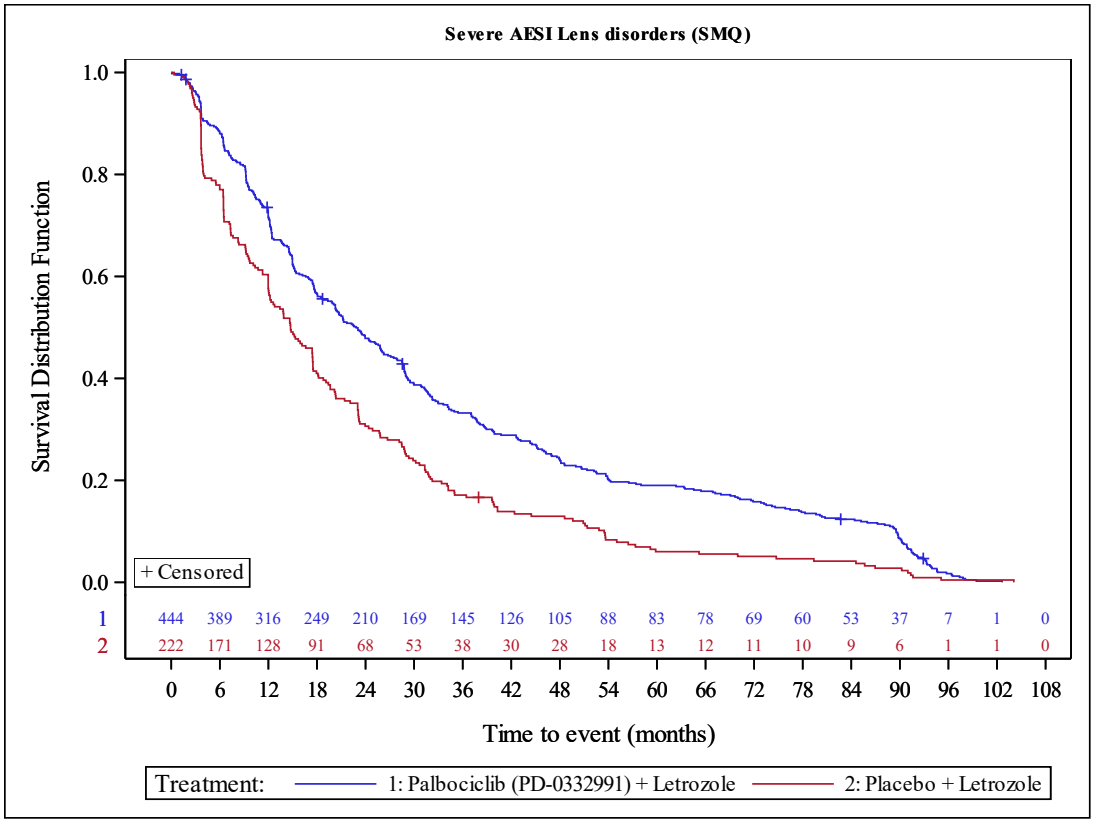
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



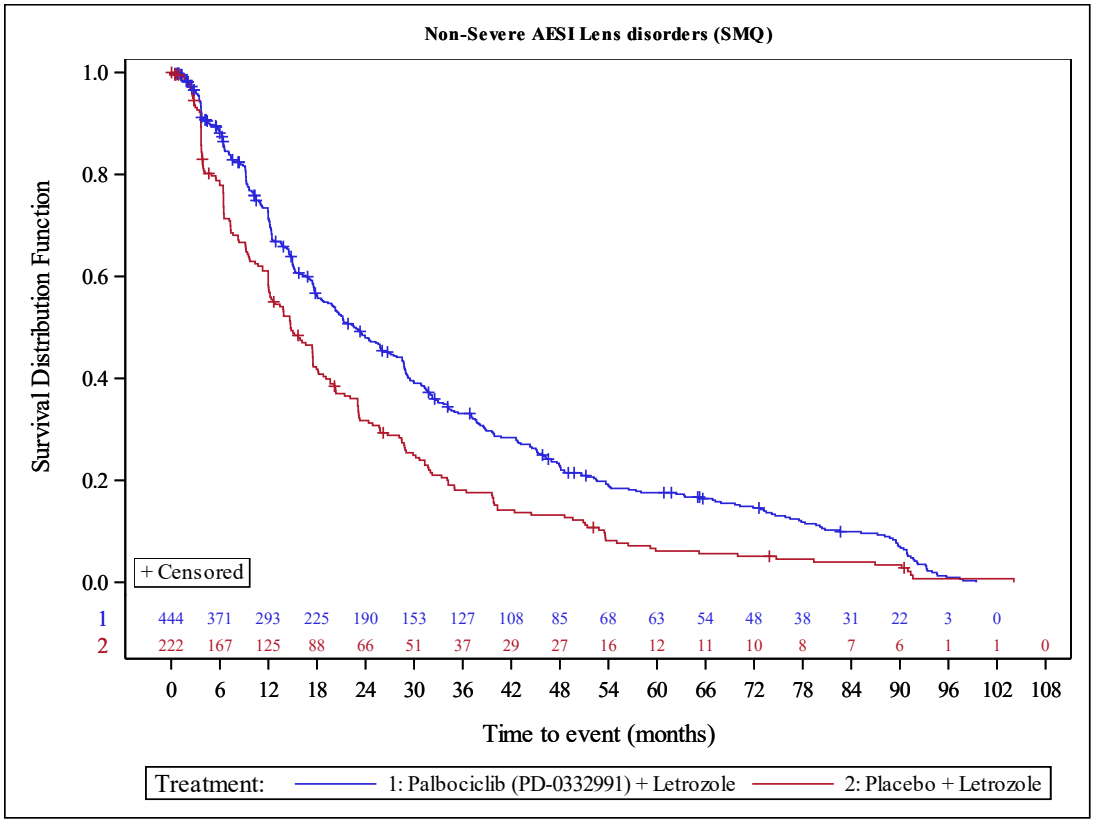
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



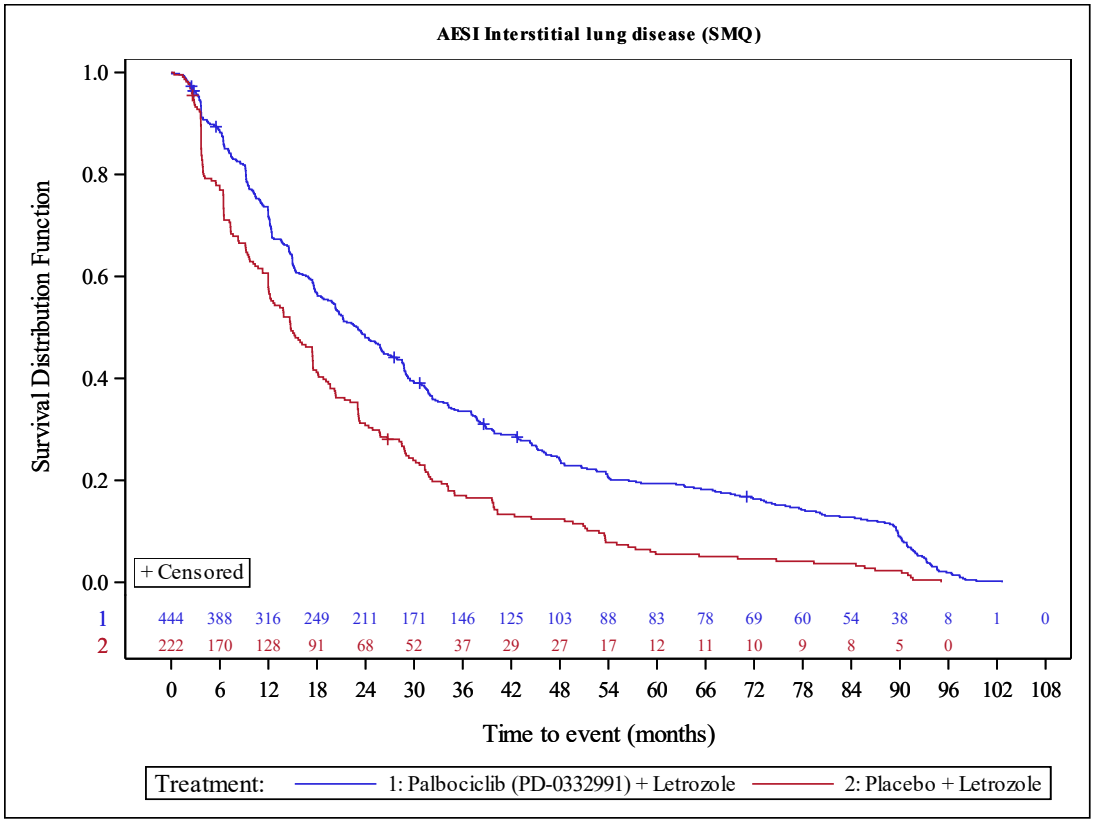
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



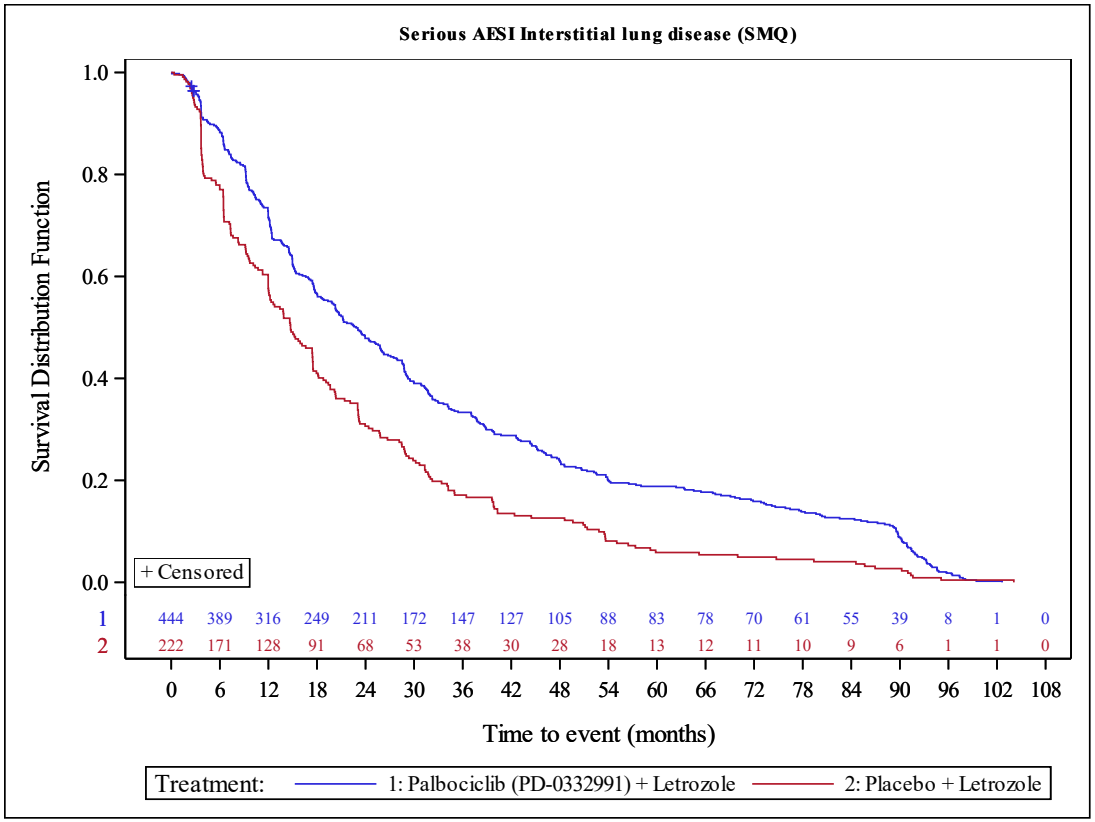
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



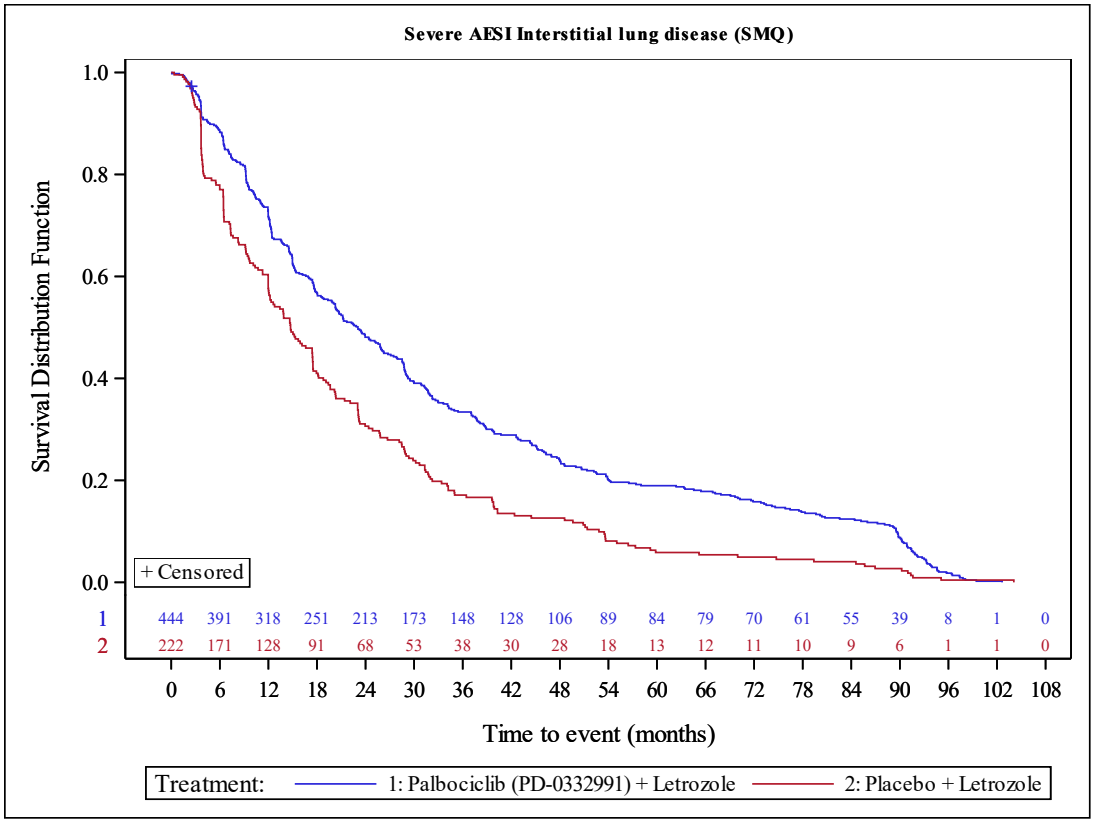
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



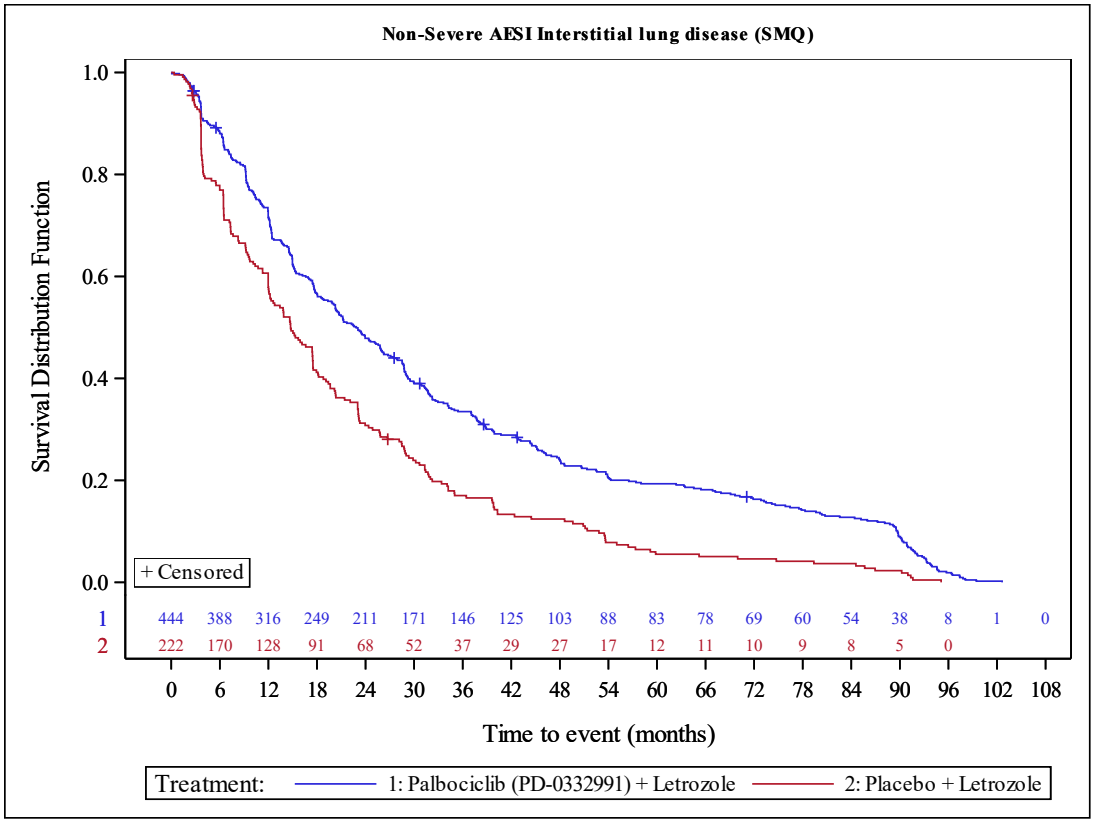
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



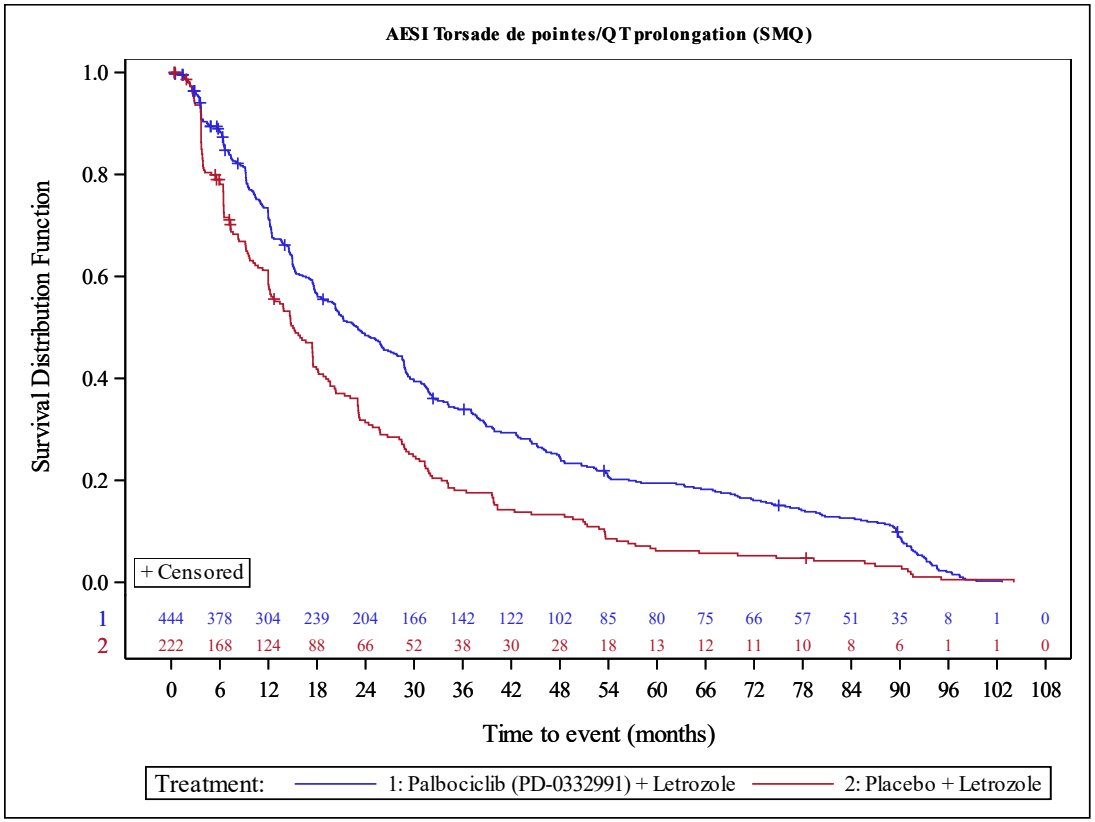
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



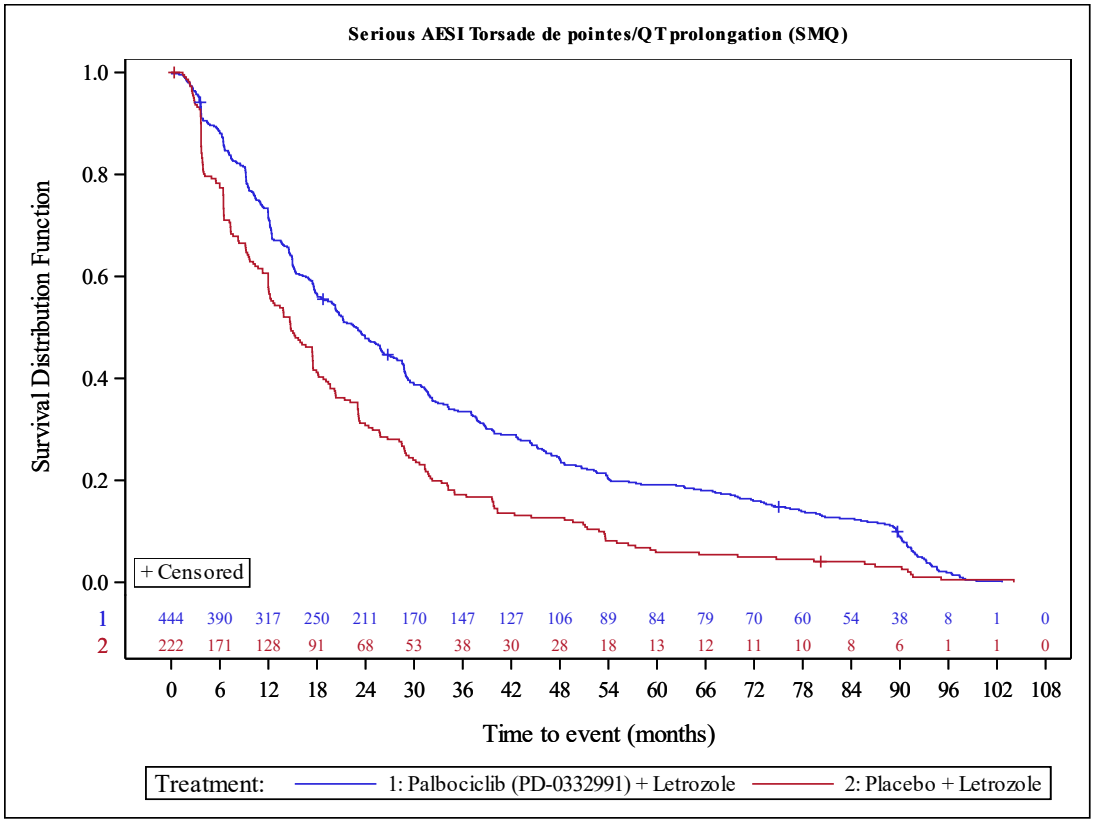
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



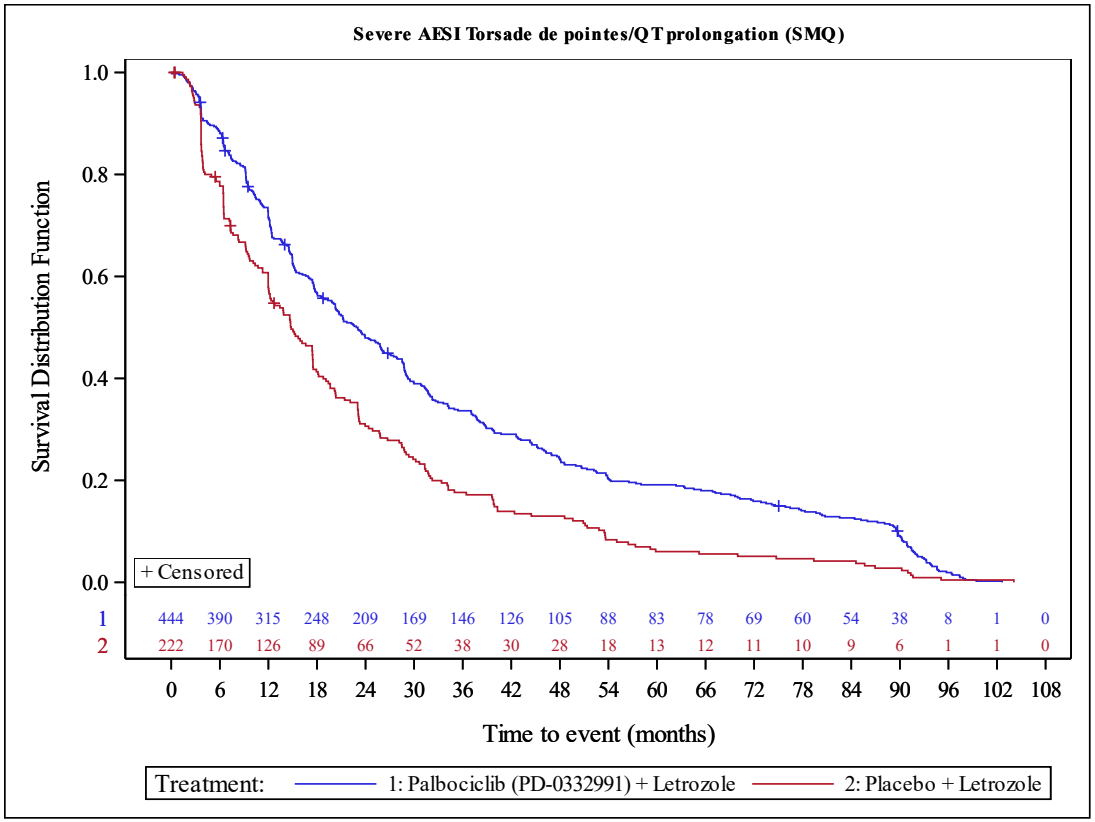
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



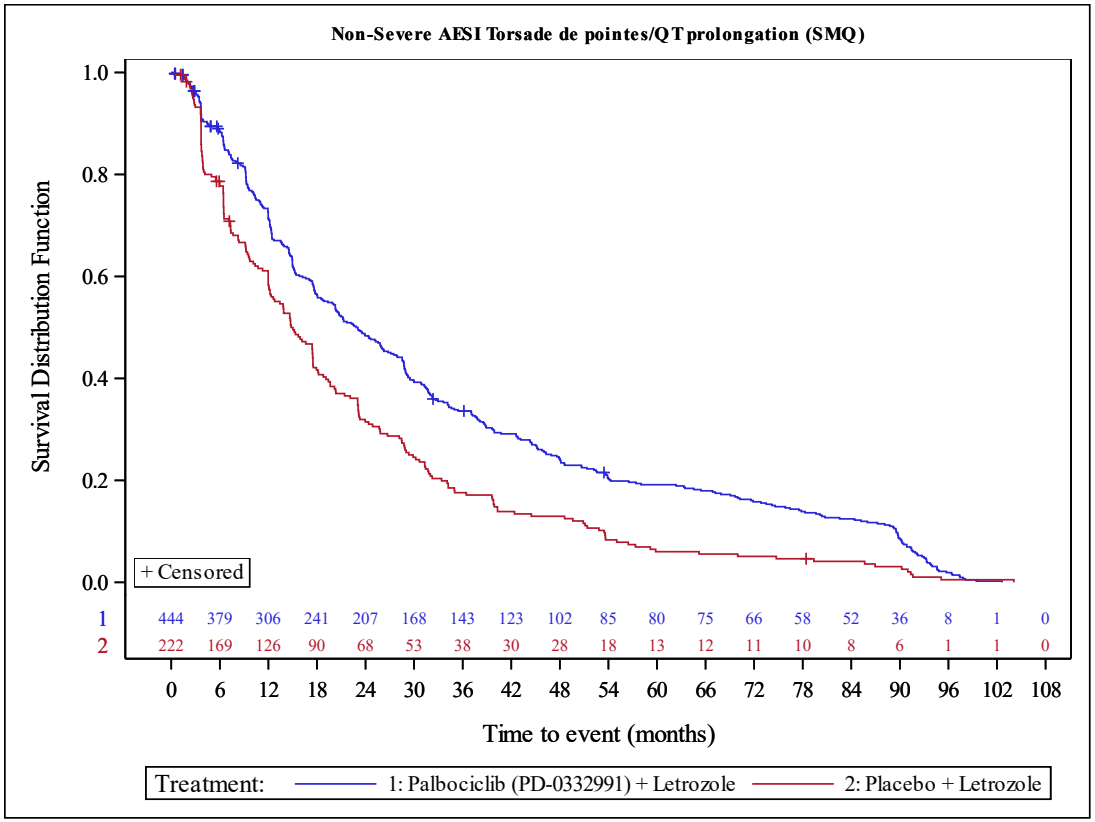
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

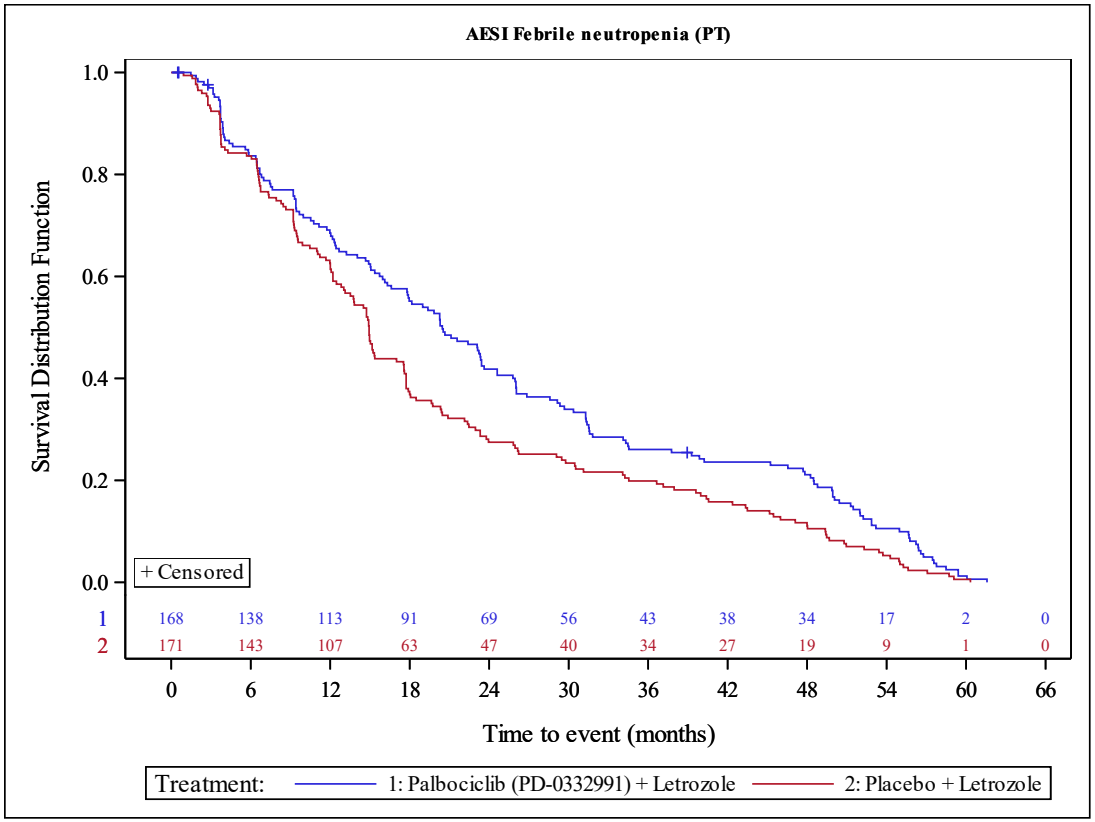
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

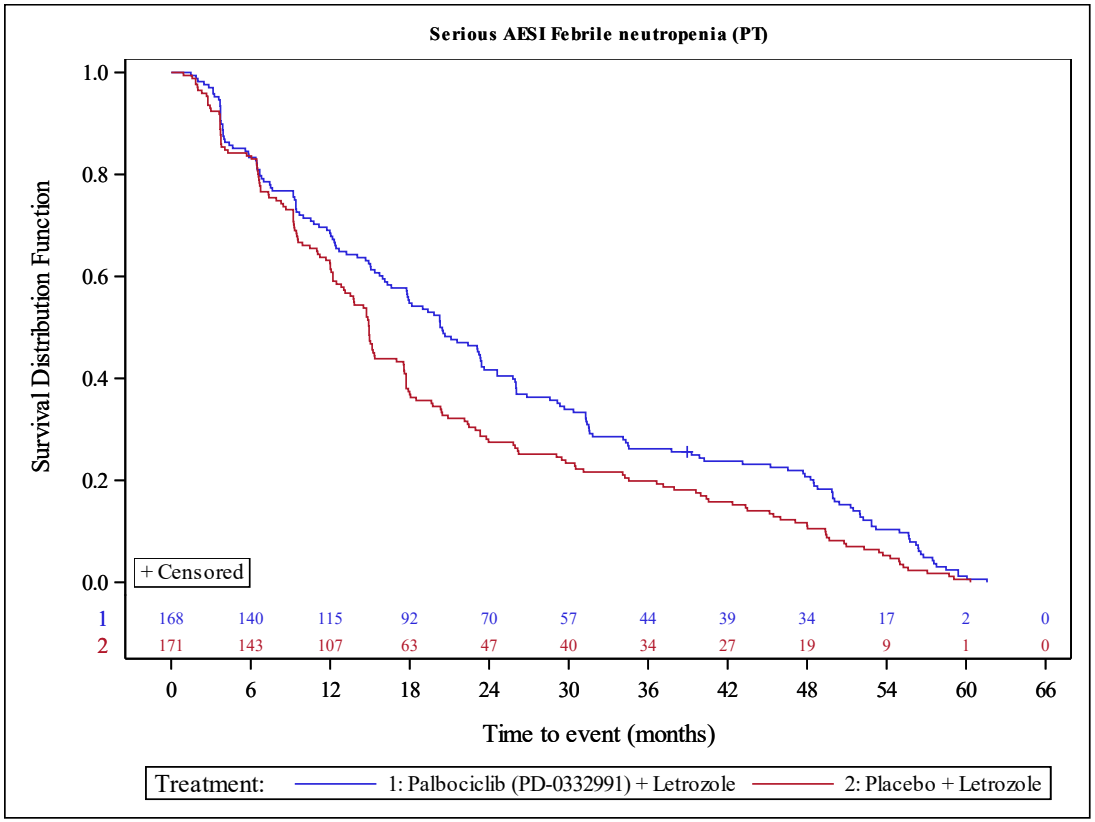
Anhang 4-G 1.11.30: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



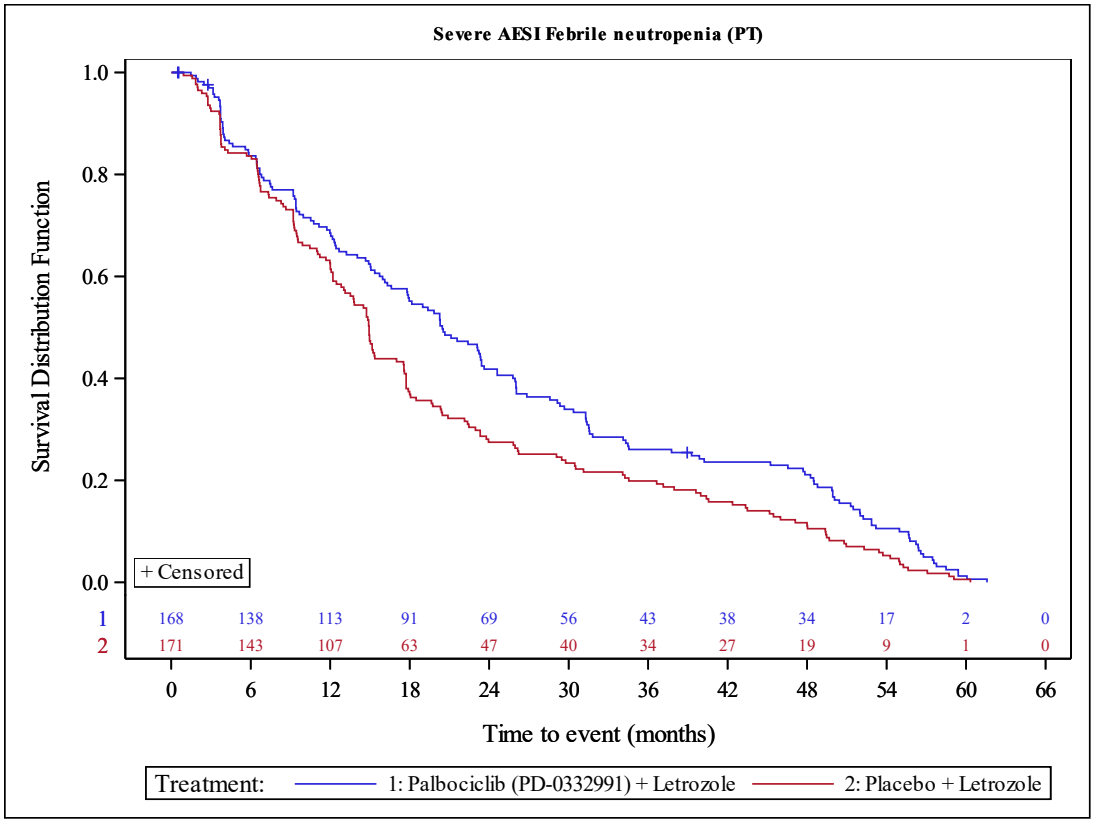
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



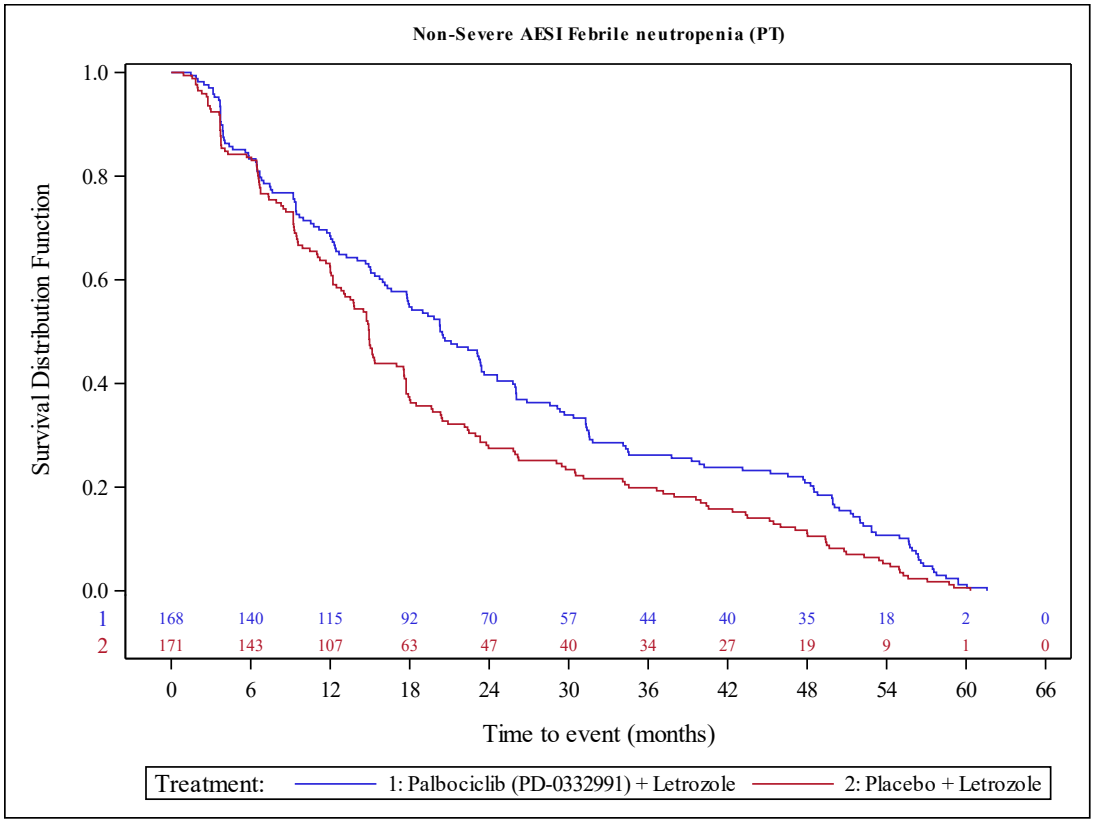
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



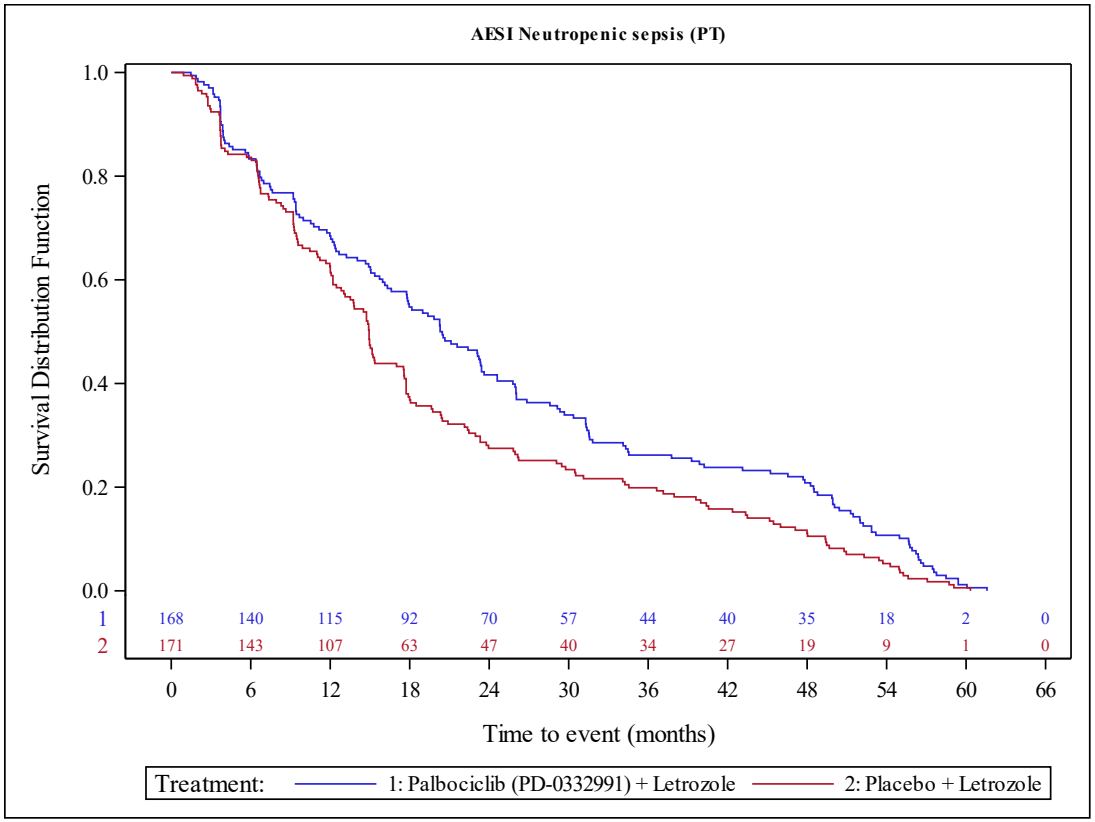
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



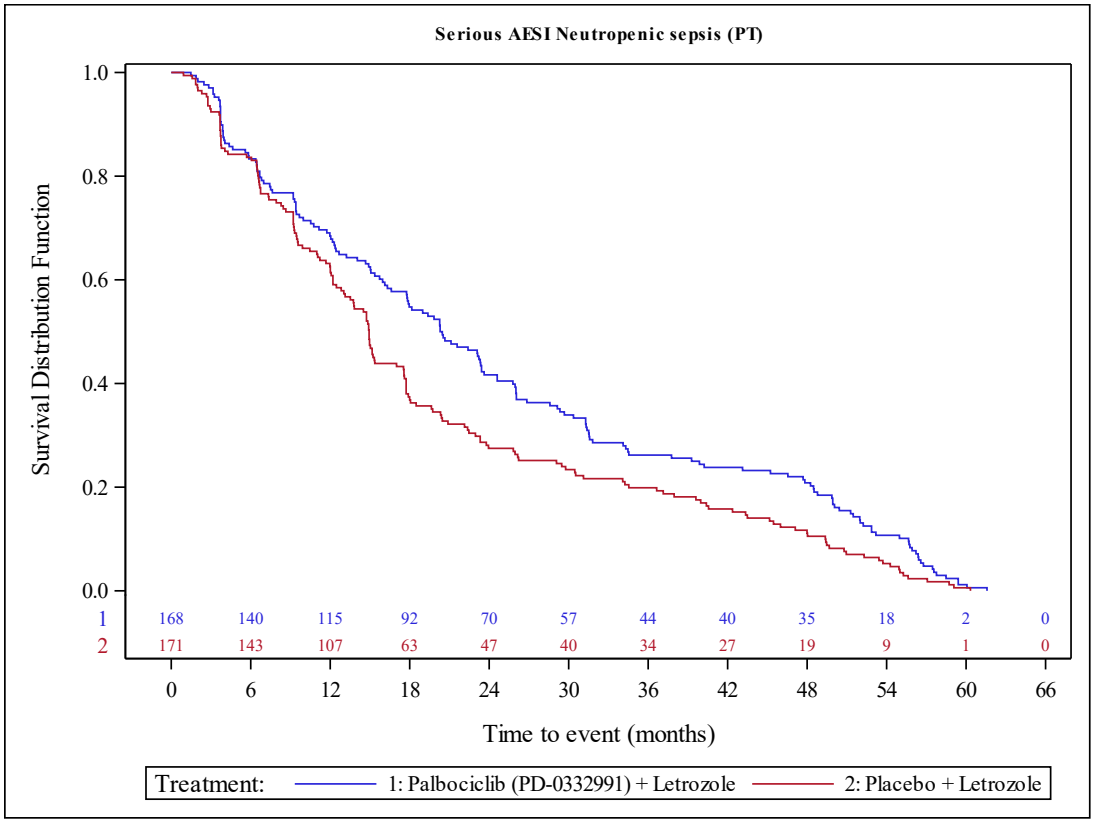
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



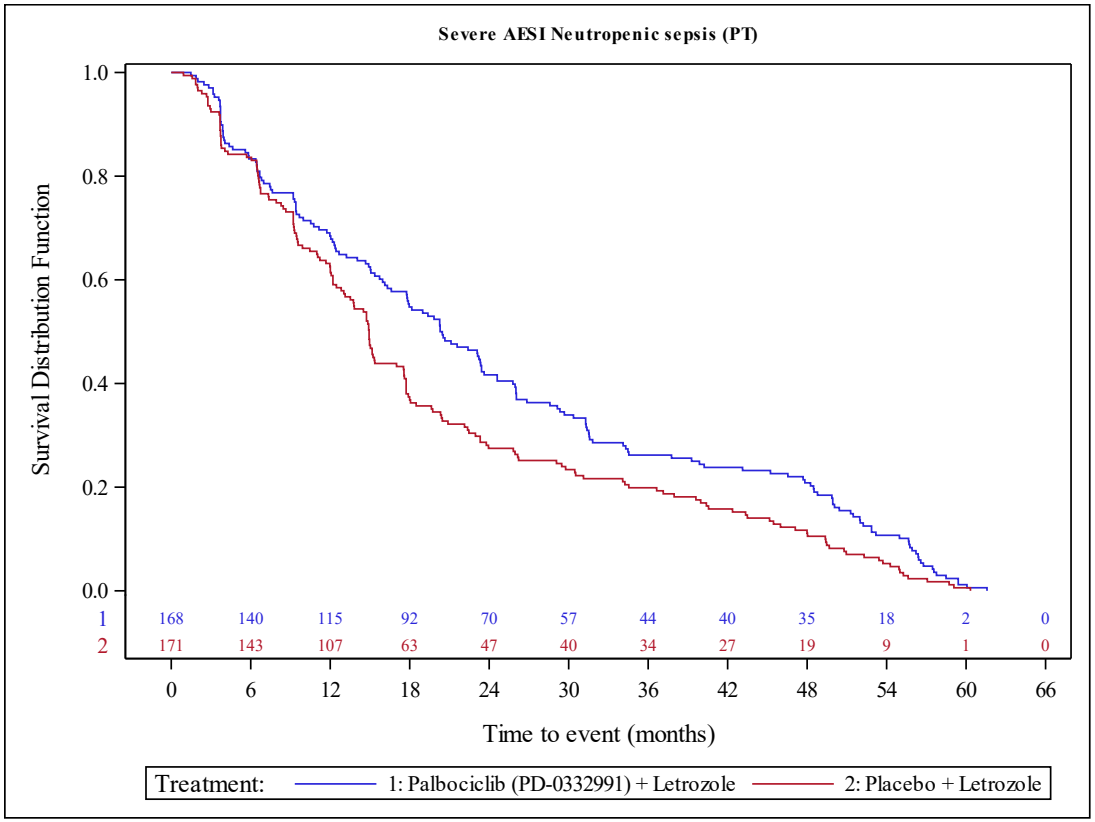
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



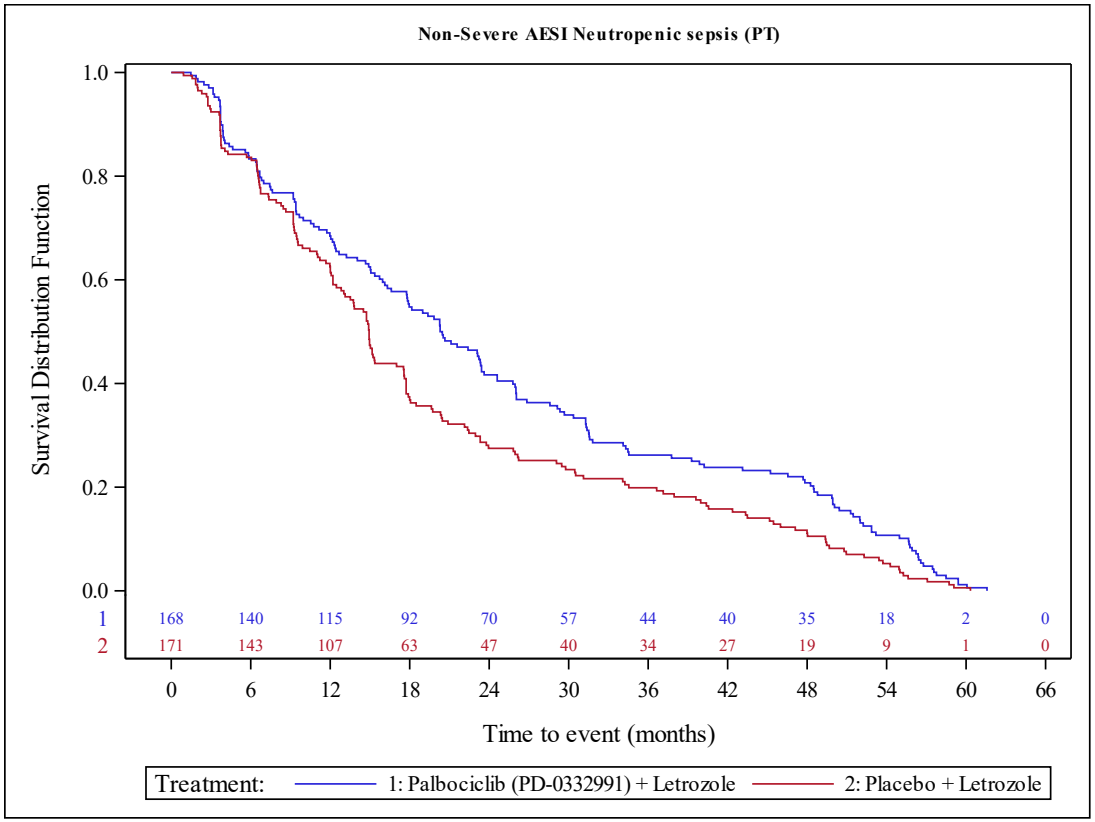
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



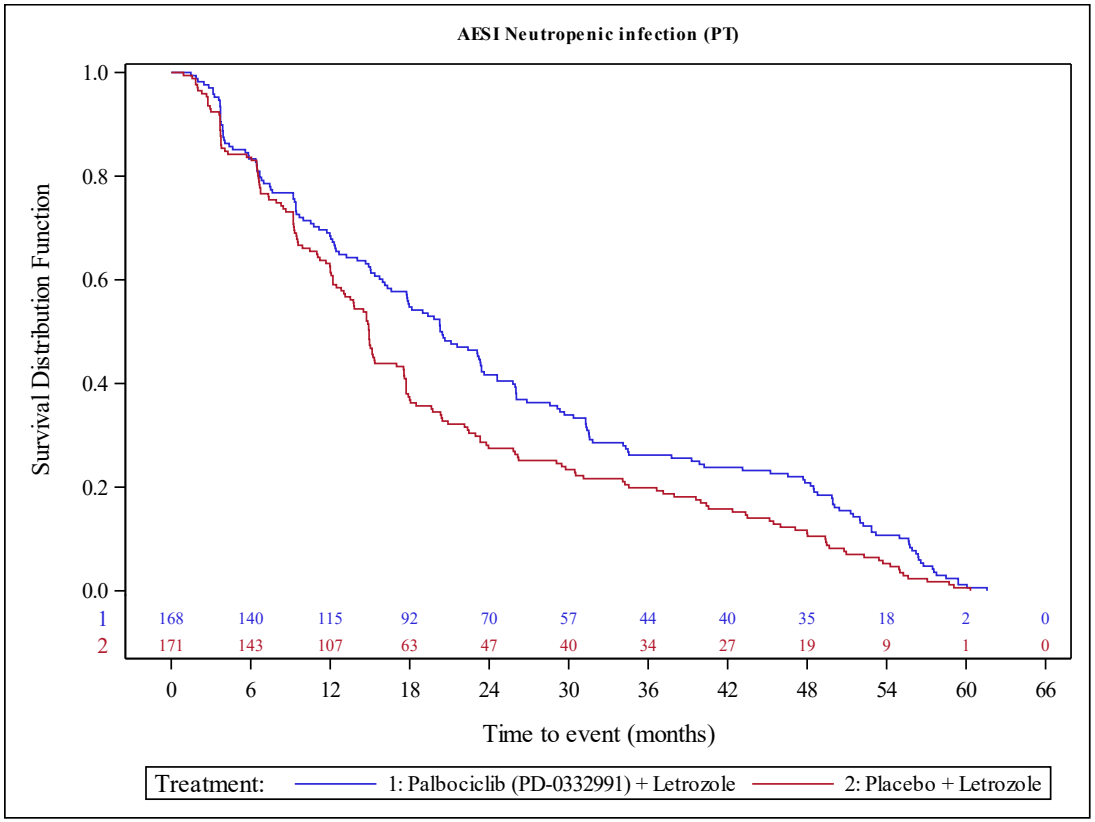
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



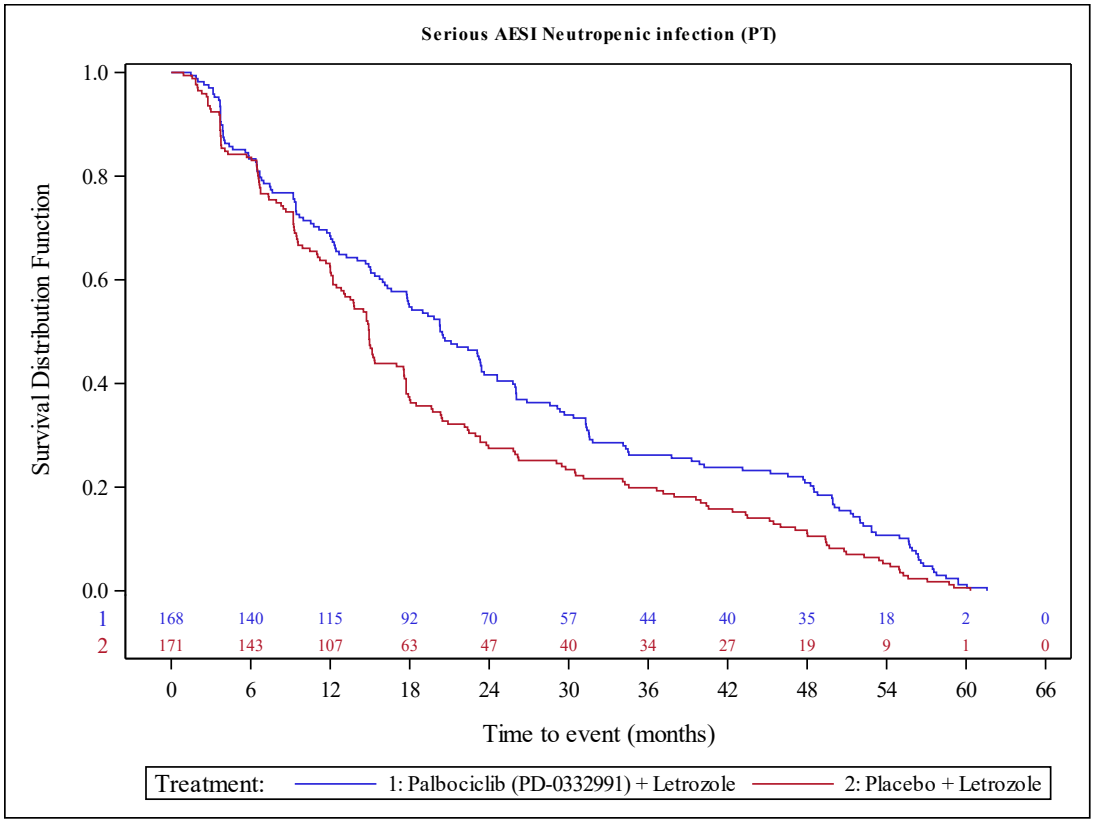
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



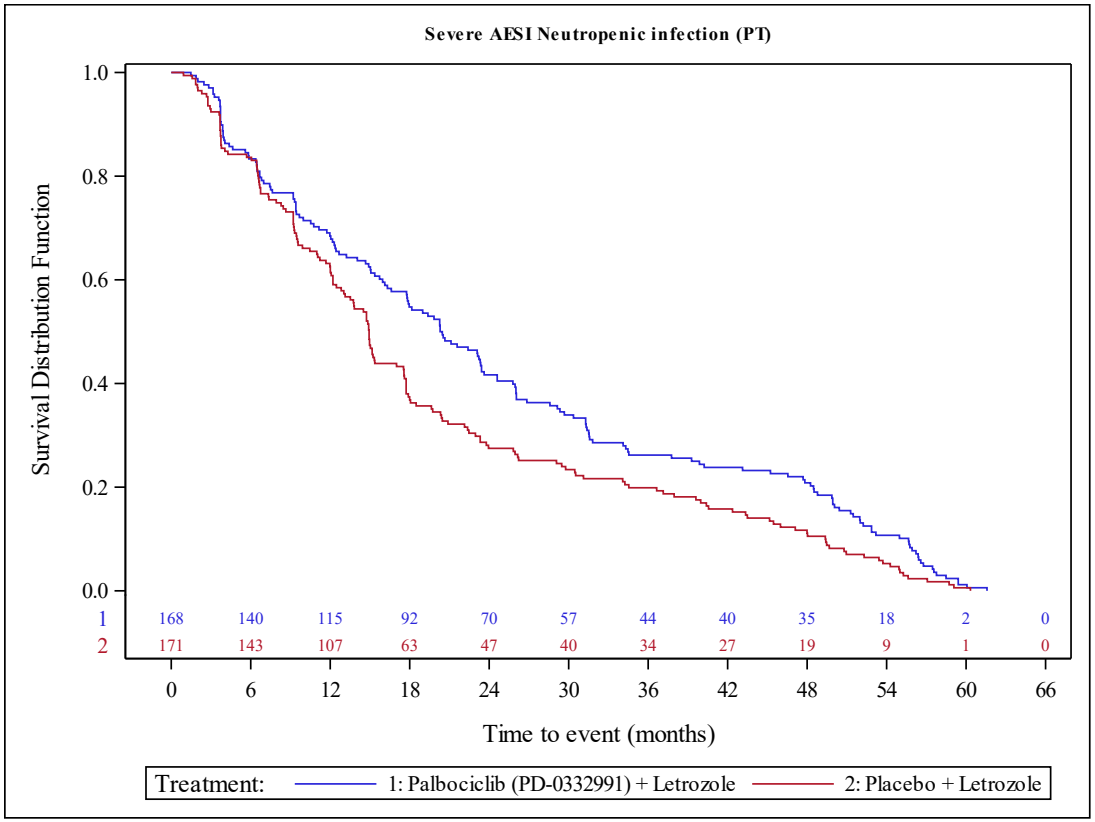
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



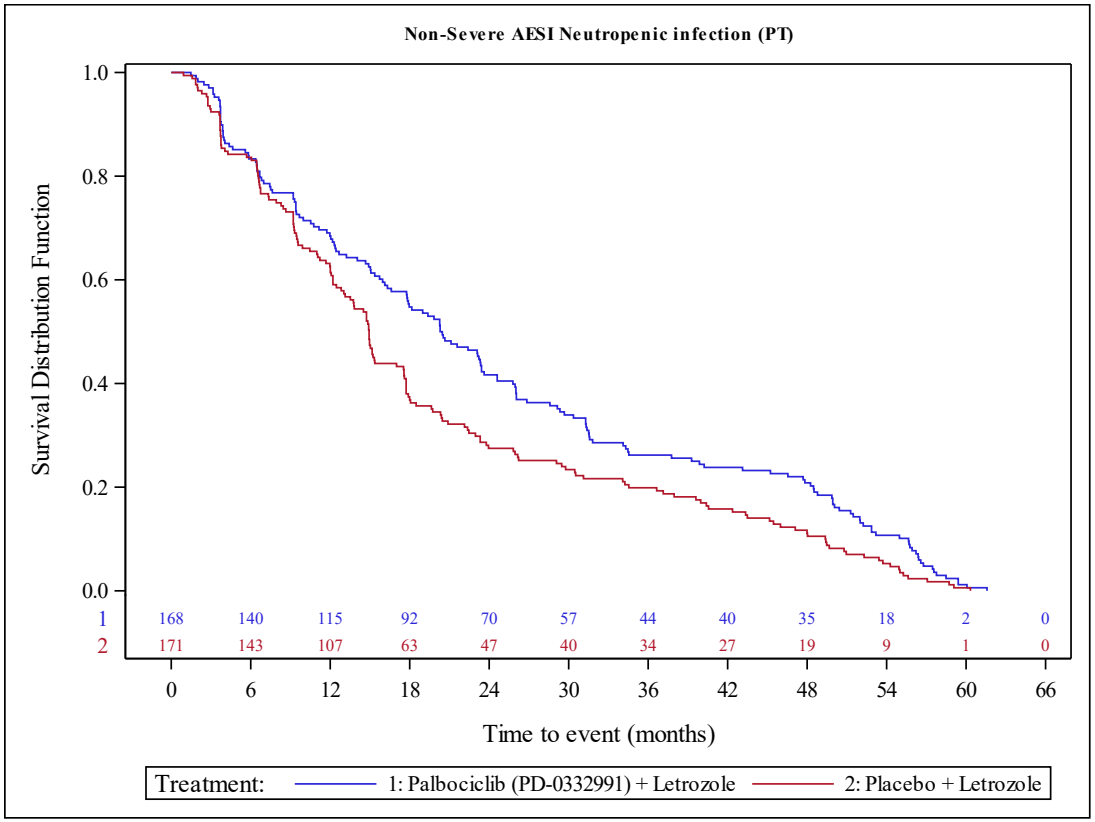
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



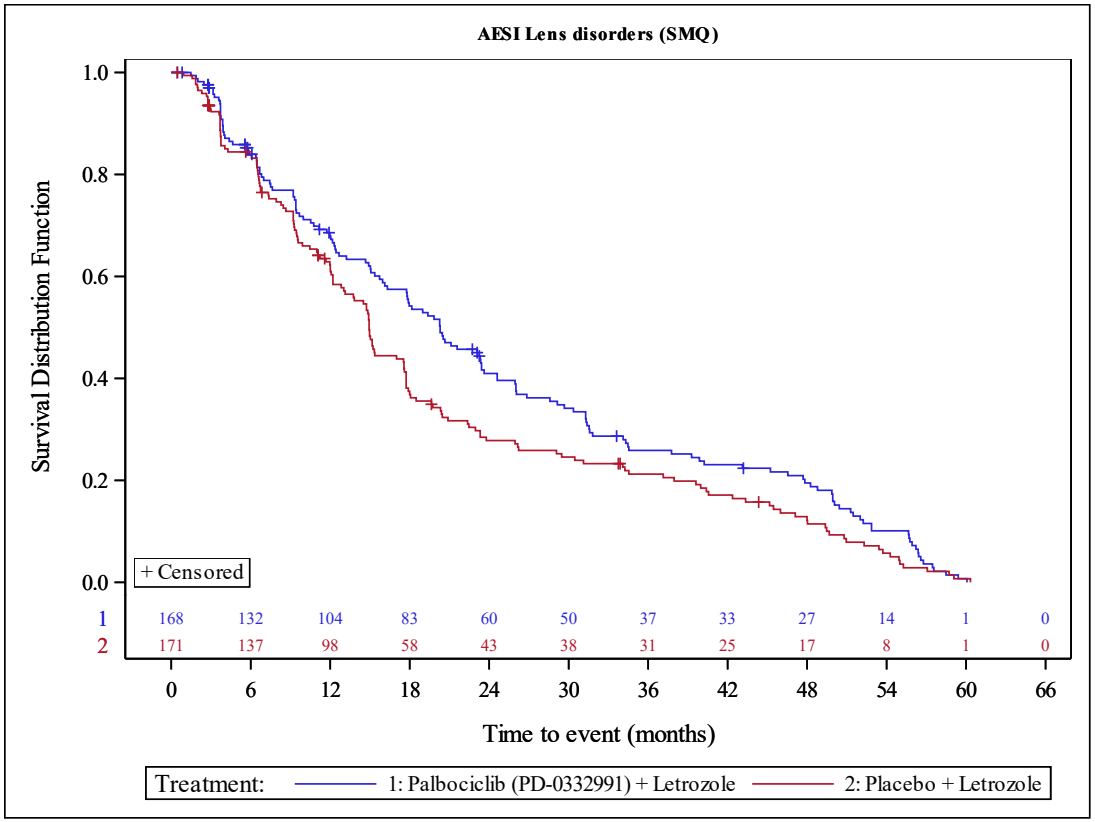
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



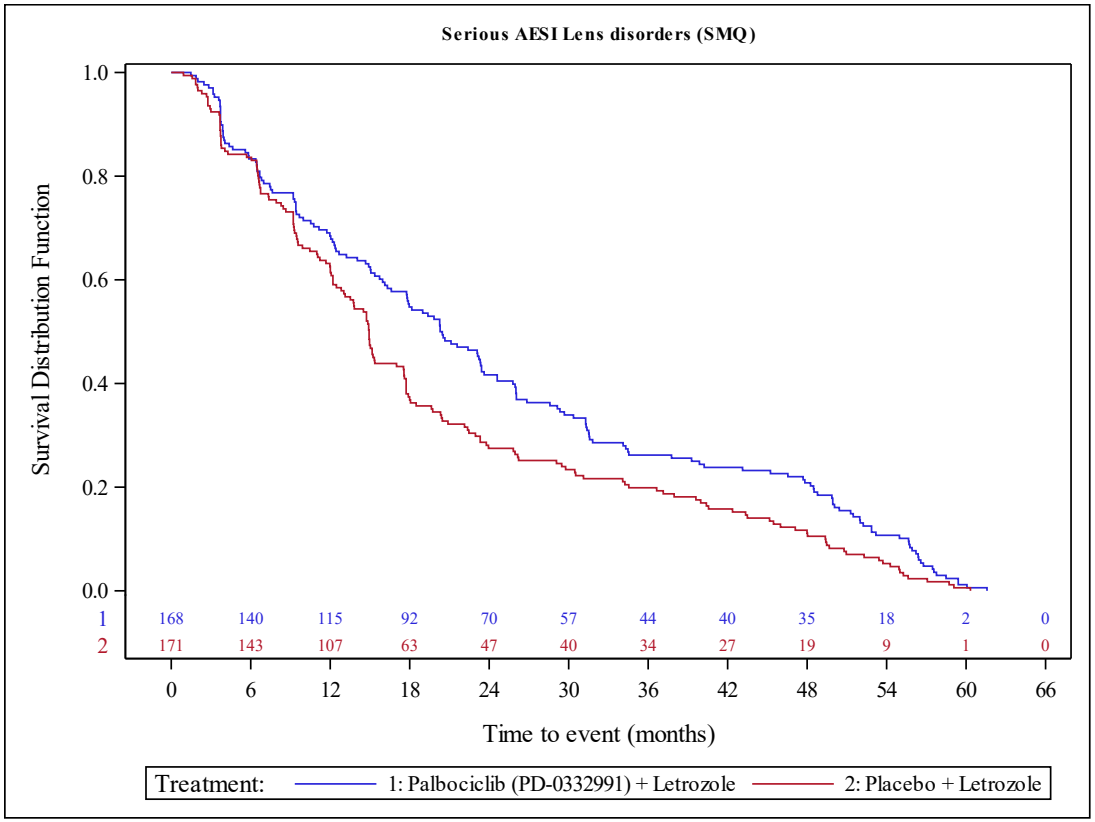
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



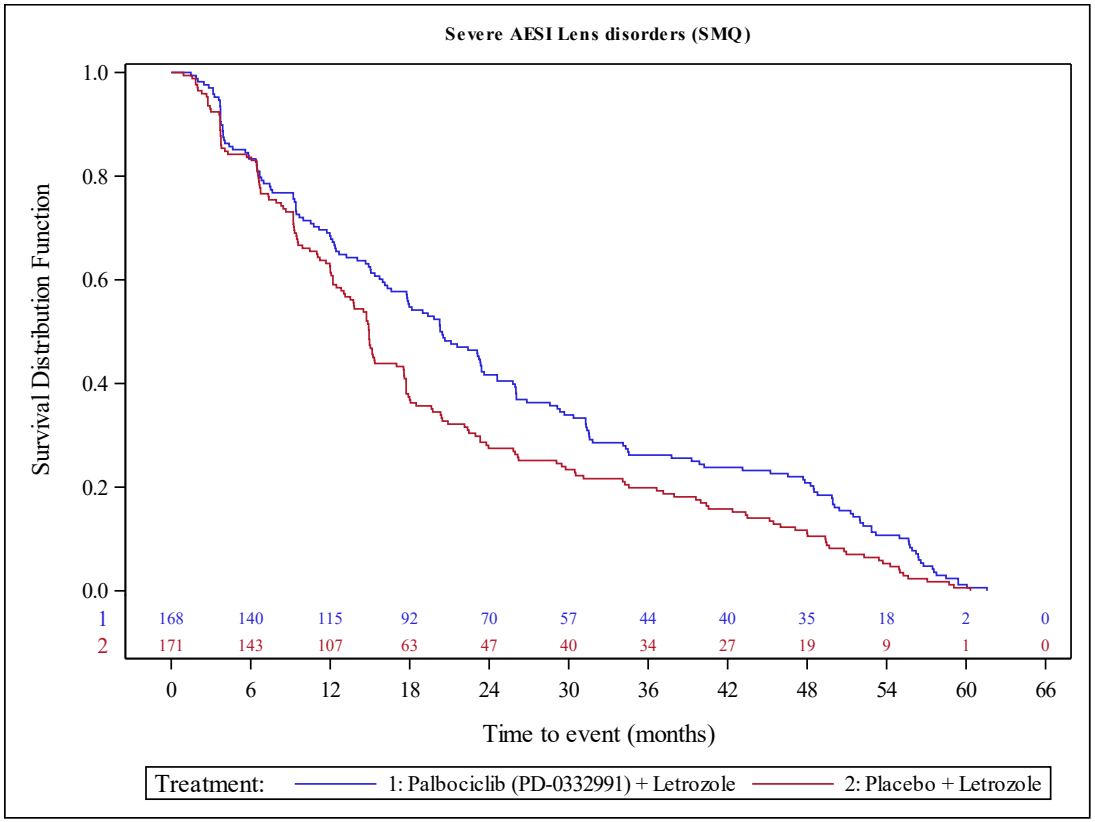
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



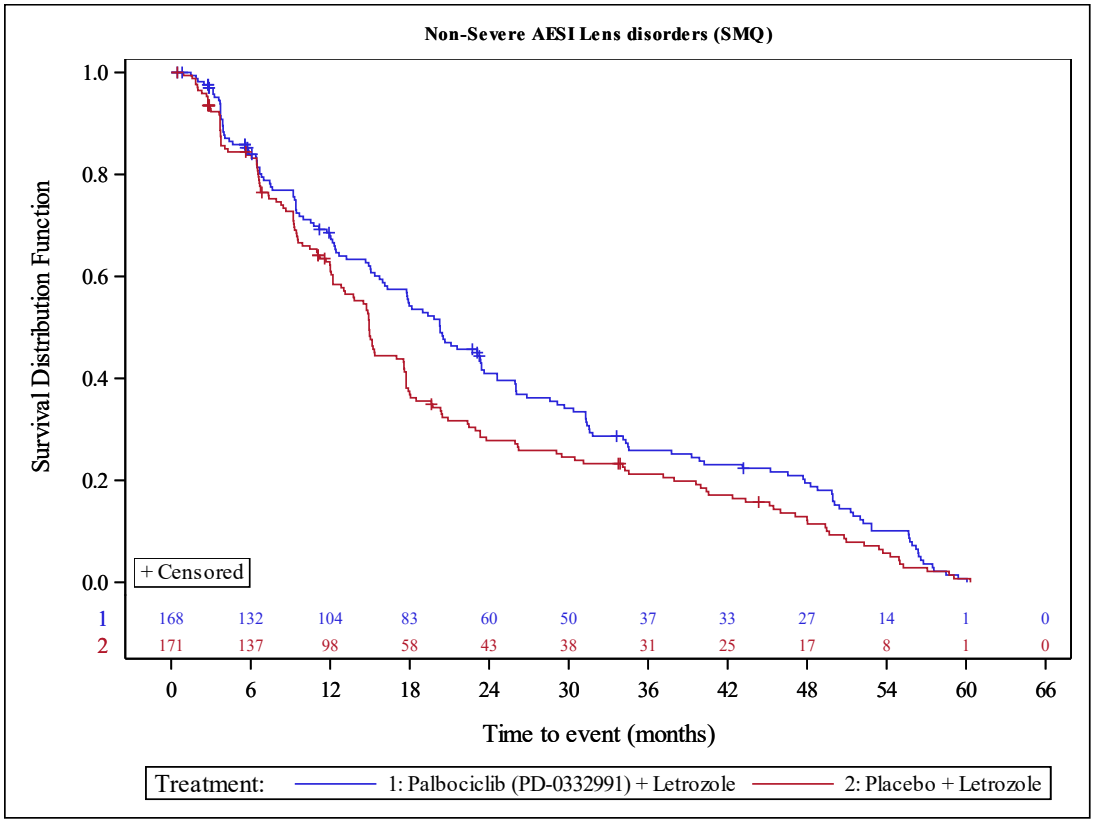
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



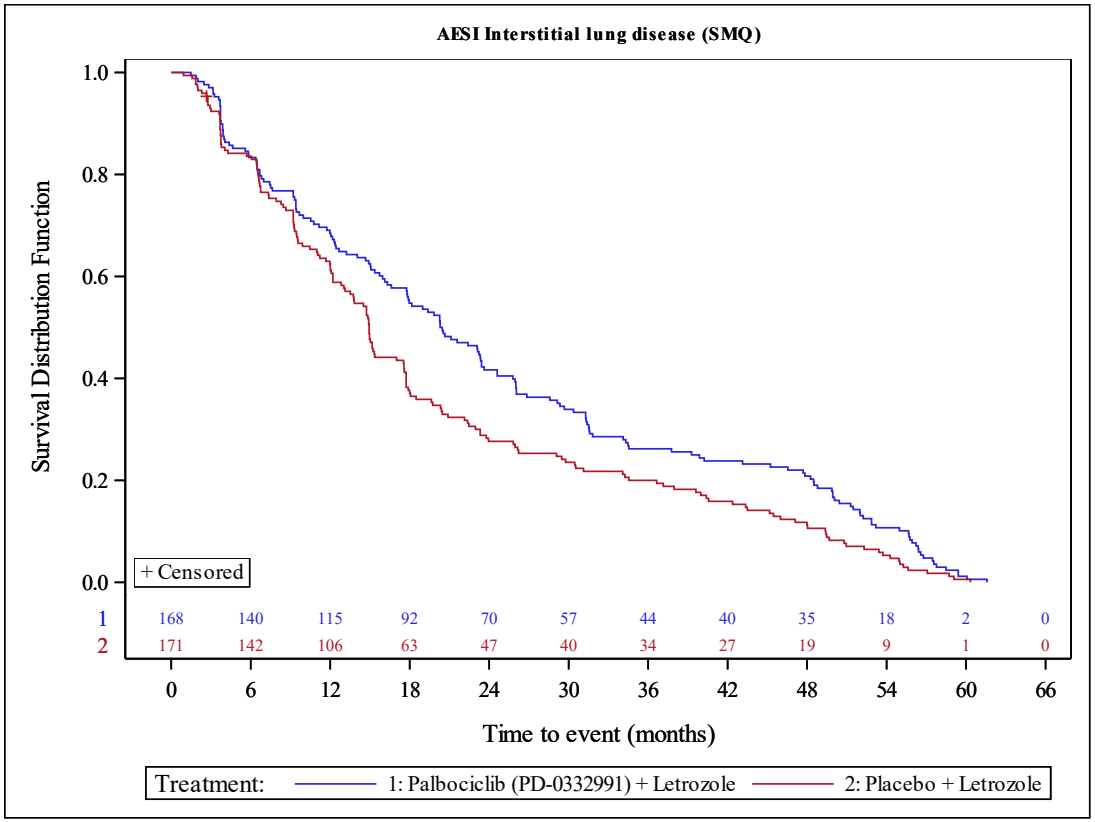
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



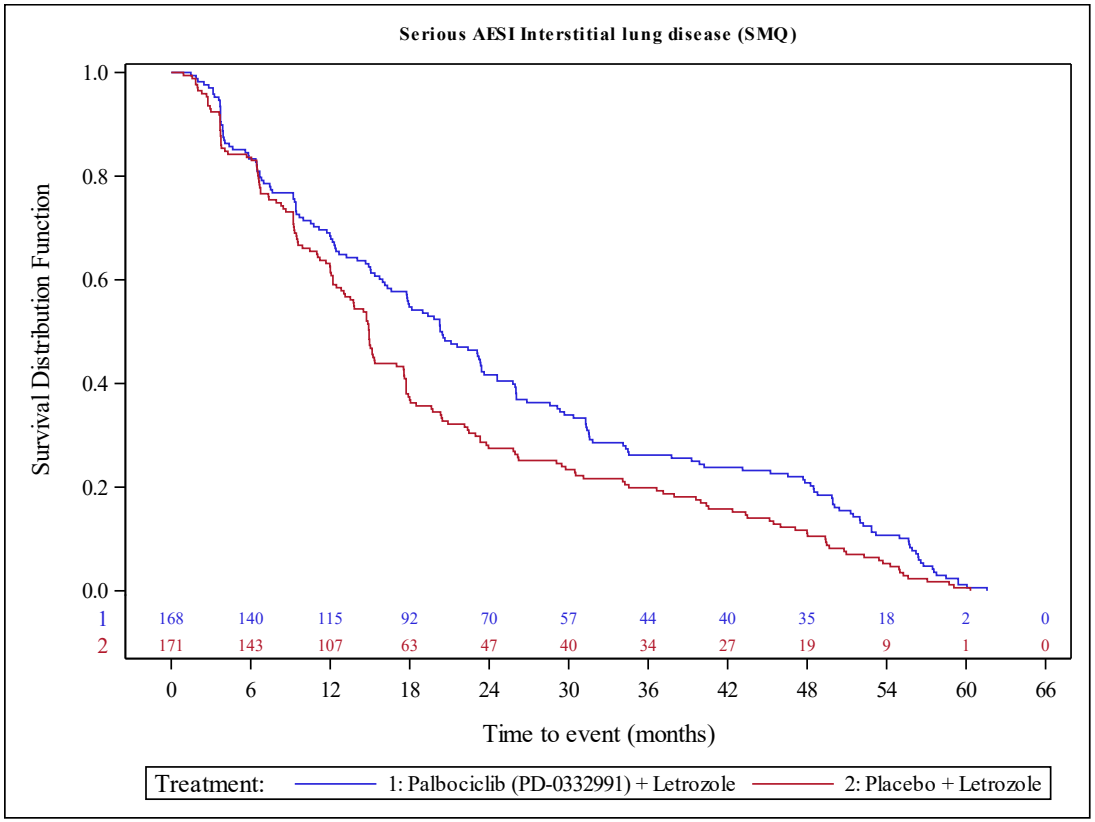
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



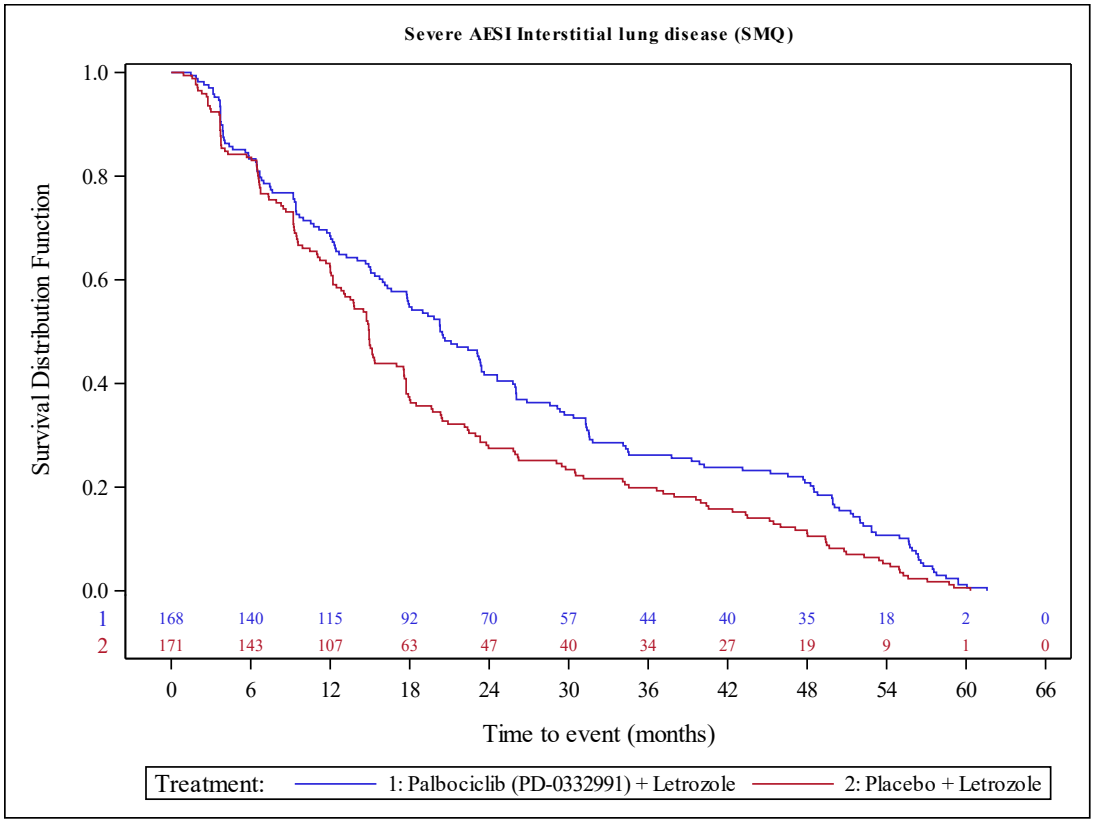
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



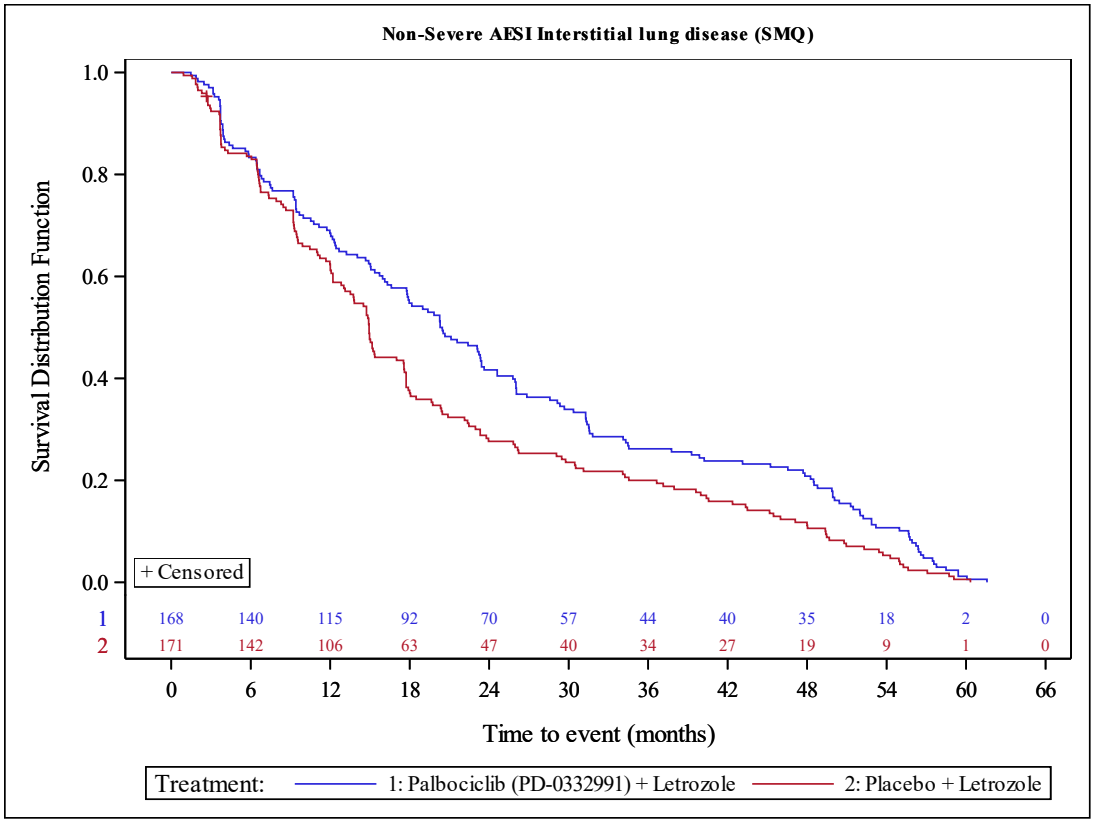
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



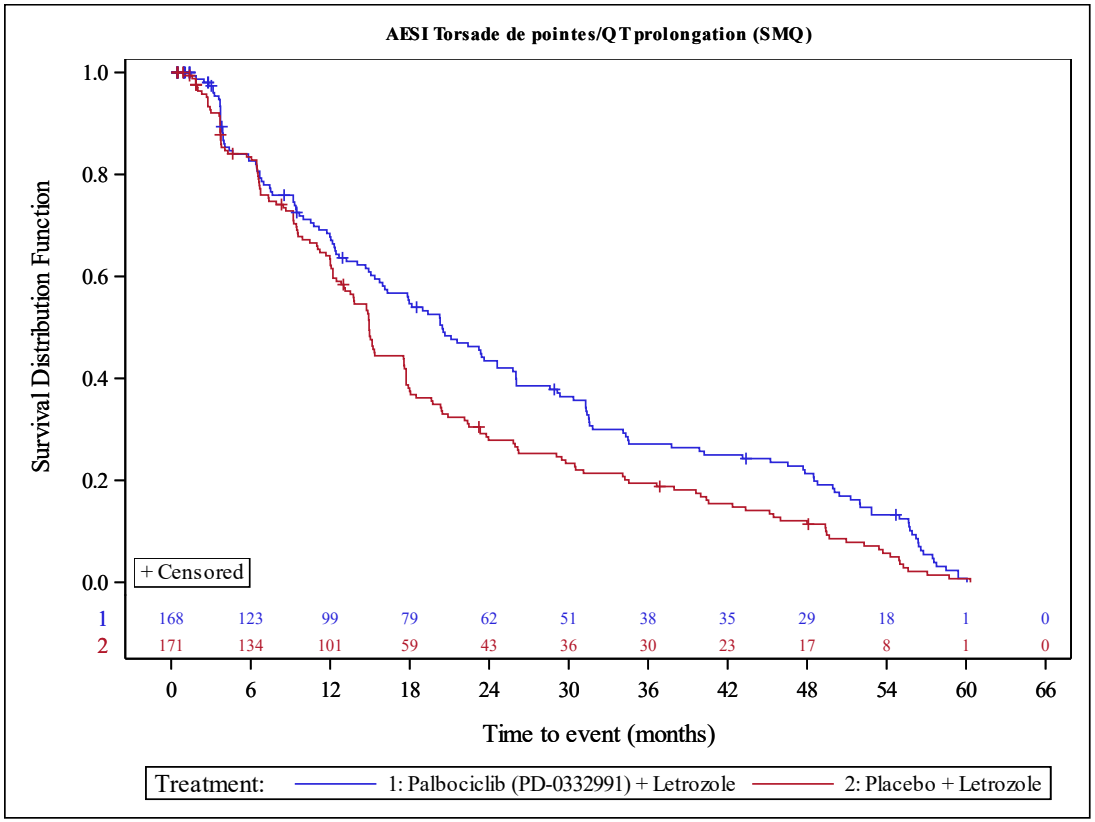
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



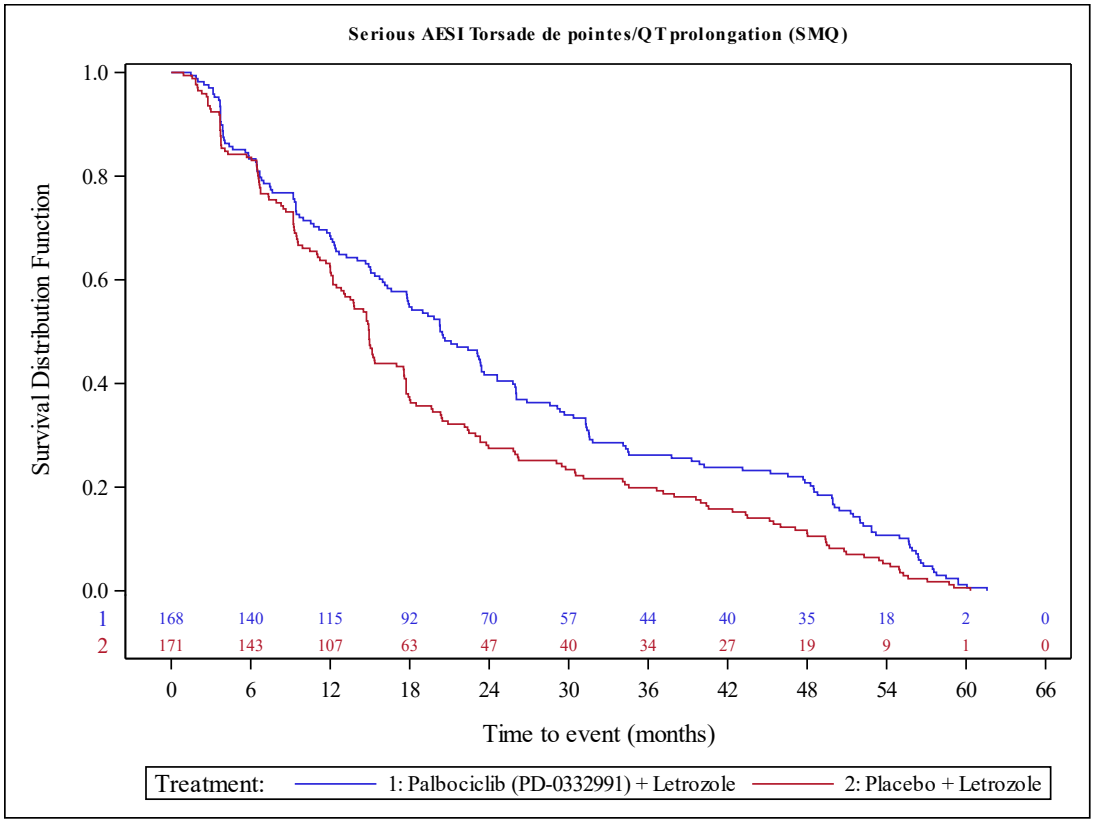
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



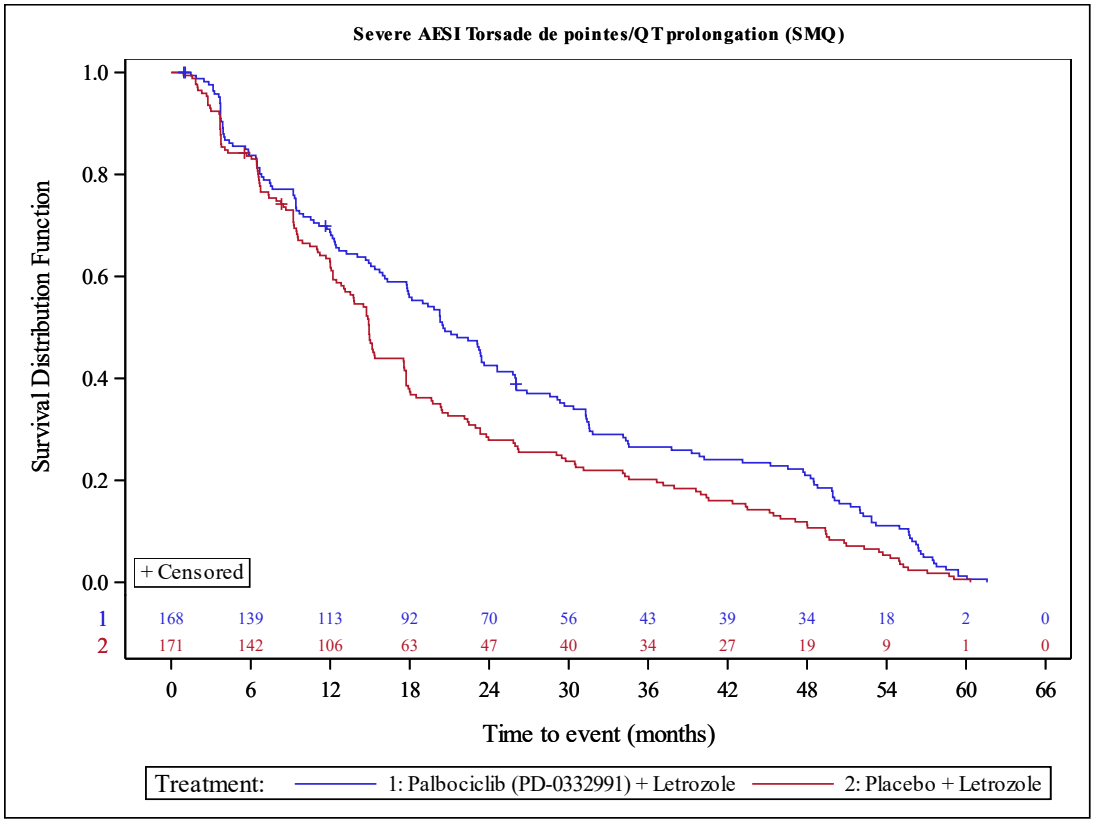
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



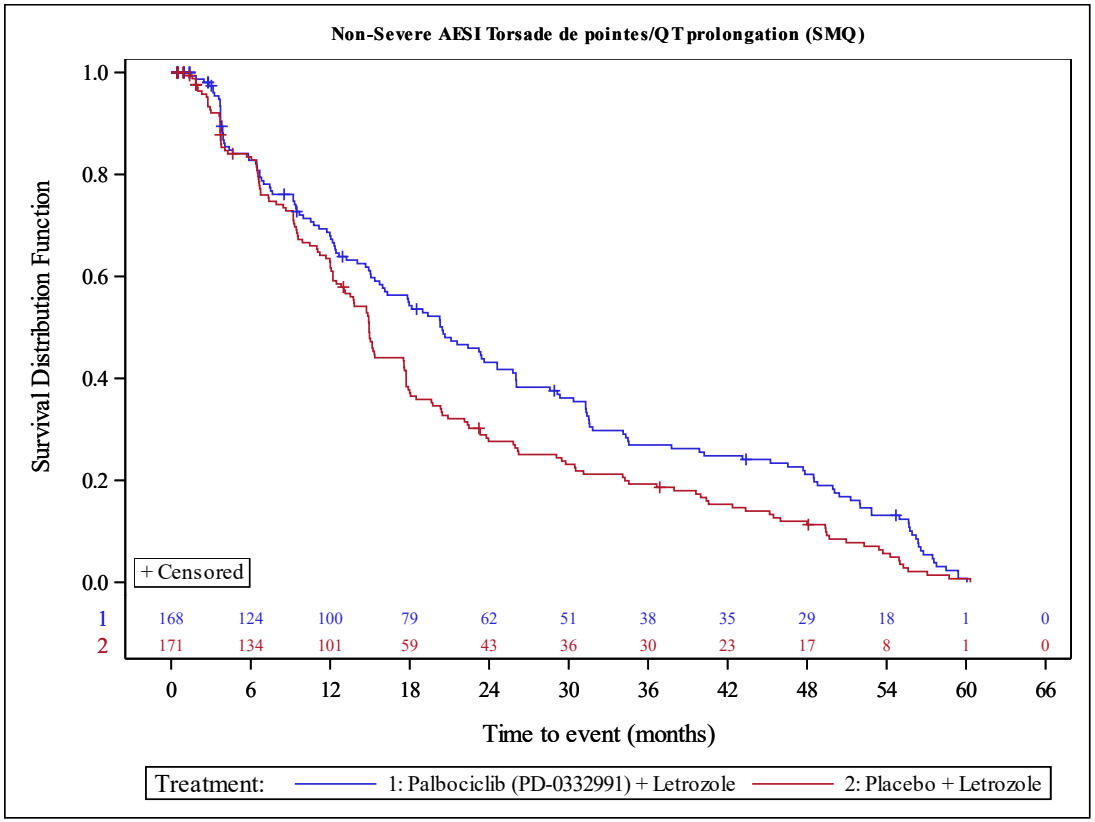
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.31: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	82 (98.8)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	2.79 (0.12, 67.37)	
p-value [5]	0.5285	
Odds Ratio (95% CI) [5]	2.82 (0.11, 70.22)	
p-value [5]	0.5277	
Risk Difference (95% CI) [5]	0.01 (-0.01, 0.04)	
p-value [5]	0.3144	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Anhang 4-G 1.11.32: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	16 (3.6)	5 (2.3)
Number of censored subjects, n (%)	428 (96.4)	217 (97.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.40, 3.04)	
p-value [3]	0.8551	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.13 (0.41, 3.10)	
p-value [3]	0.8197	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.60 (0.59, 4.31)	
p-value [4]	0.3527	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.62 (0.59, 4.49)	
p-value [4]	0.3512	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
p-value [4]	0.3103	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.33: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-4

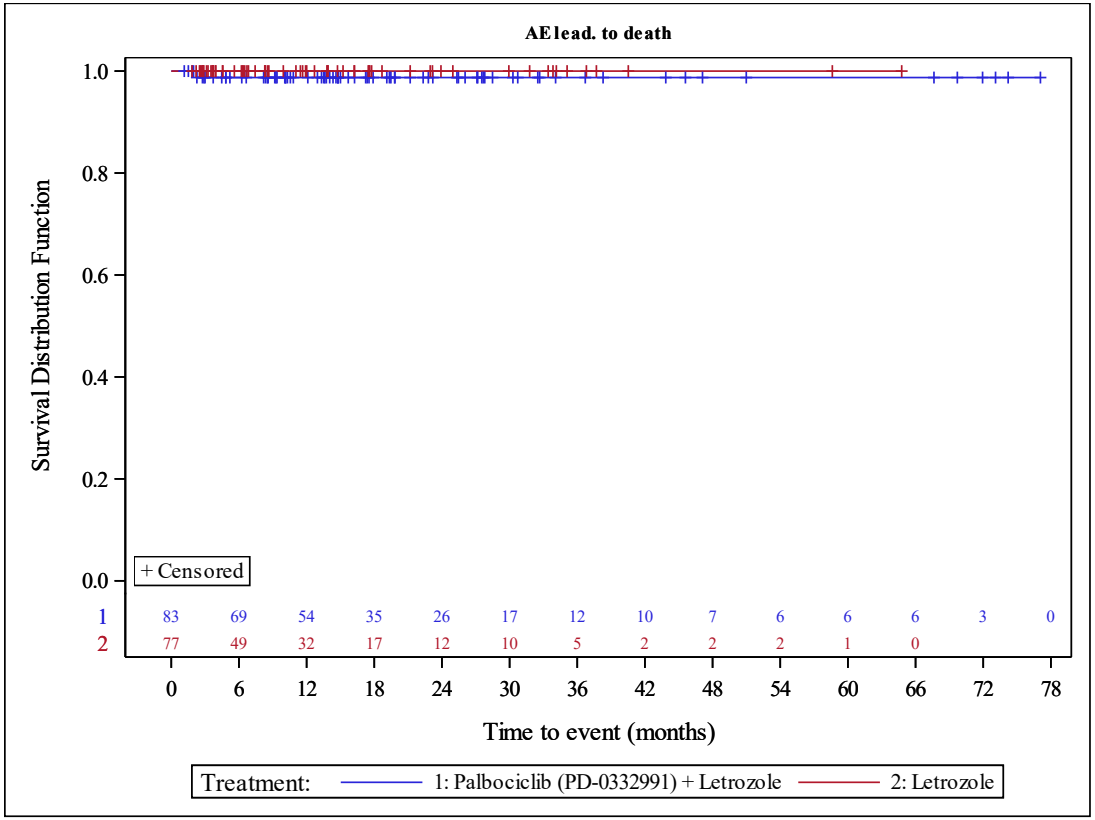
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	4 (2.4)	2 (1.2)
Number of censored subjects, n (%)	164 (97.6)	169 (98.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.03 (0.37, 11.06)	
p-value [3]	0.4054	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.00 (0.37, 10.91)	
p-value [3]	0.4148	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.04 (0.38, 10.97)	
p-value [4]	0.4080	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.06 (0.37, 11.41)	
p-value [4]	0.4074	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
p-value [4]	0.3986	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.34: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-1

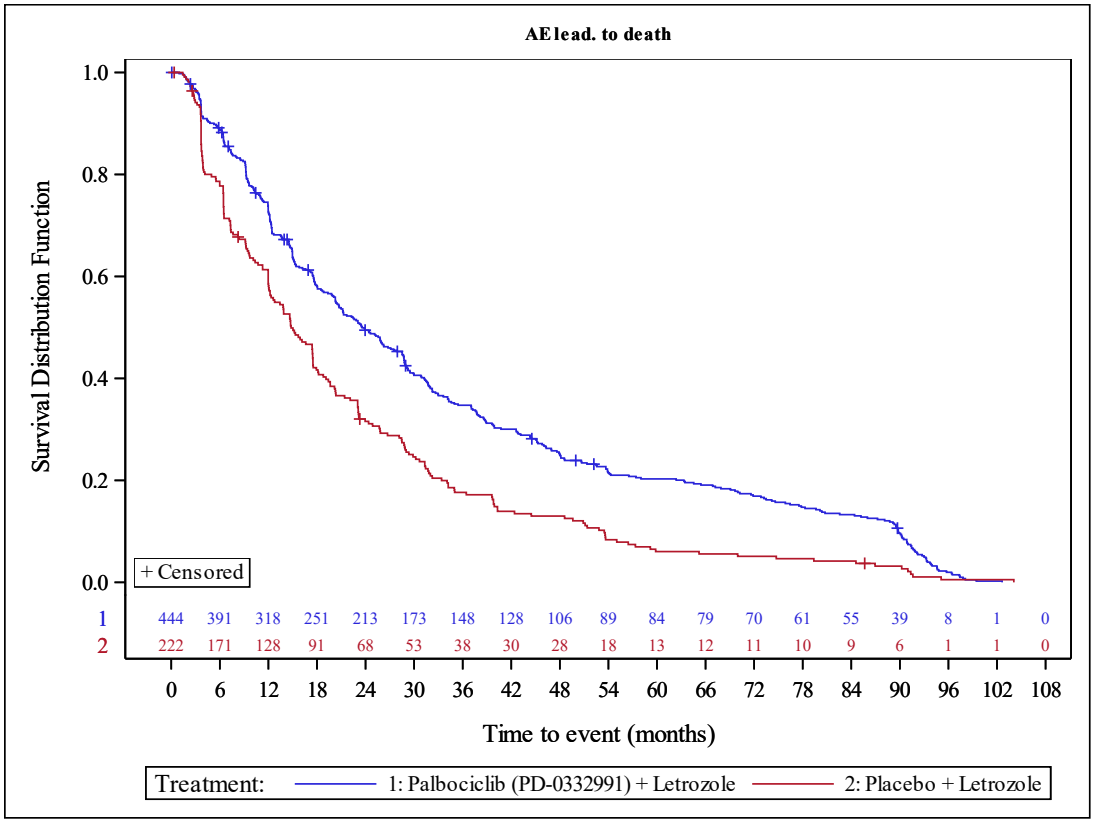
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events leading to death
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Anhang 4-G 1.11.35: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-2

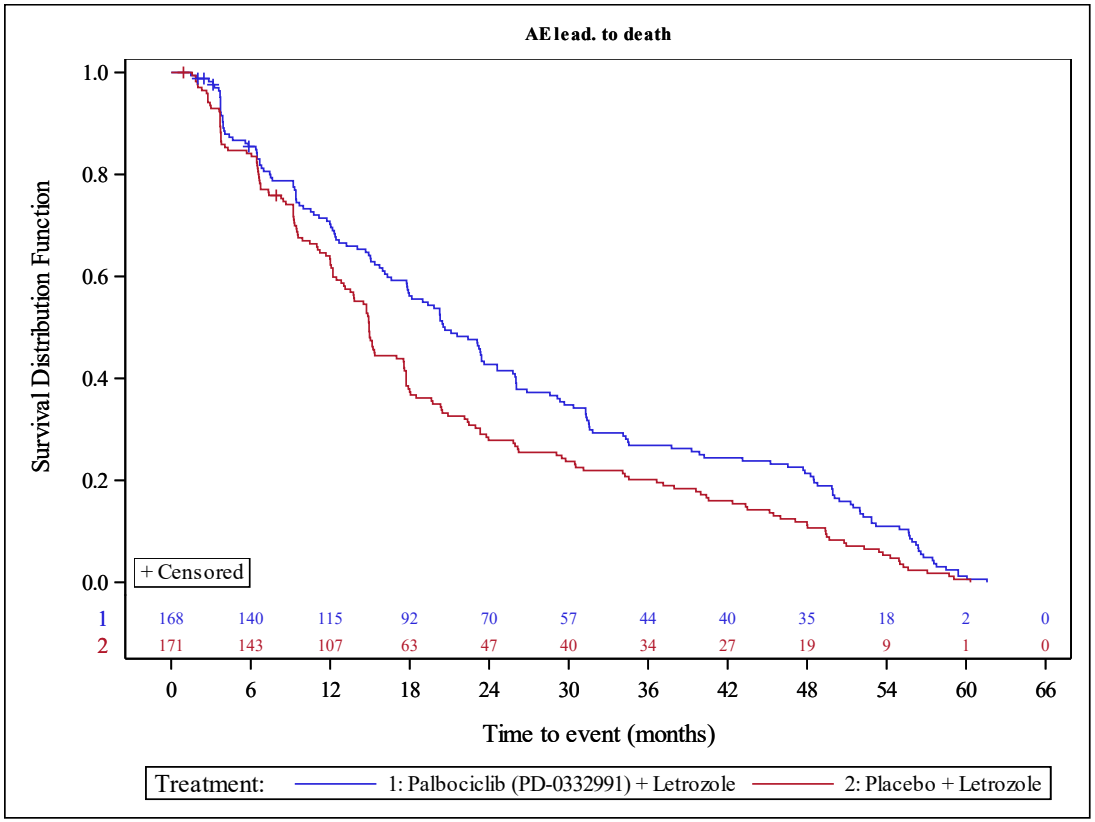
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.36: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	14 (16.9)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	69 (83.1)	77 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	30.9 (21.7, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (68.0, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
p-value [4]		
Relative Risk (95% CI) [5]	26.93 (1.63, 443.85)	
p-value [5]	0.0213	
Odds Ratio (95% CI) [5]	32.34 (1.89, 552.23)	
p-value [5]	0.0164	
Risk Difference (95% CI) [5]	0.17 (0.09, 0.25)	
p-value [5]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	14 (16.9)	2 (2.6)
Number of censored subjects, n (%)	69 (83.1)	75 (97.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	30.9 (21.7, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (68.0, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	4.35 (0.97, 19.44)	
p-value [4]	0.0363	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	4.64 (1.04, 20.65)	
p-value [4]	0.0268	
Relative Risk (95% CI) [5]	6.49 (1.53, 27.65)	
p-value [5]	0.0114	
Odds Ratio (95% CI) [5]	7.61 (1.67, 34.69)	
p-value [5]	0.0088	
Risk Difference (95% CI) [5]	0.14 (0.05, 0.23)	
p-value [5]	0.0015	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	14 (16.9)	2 (2.6)
Number of censored subjects, n (%)	69 (83.1)	75 (97.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	30.9 (21.7, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (68.0, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	4.35 (0.97, 19.44)	
p-value [4]	0.0363	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	4.64 (1.04, 20.65)	
p-value [4]	0.0268	
Relative Risk (95% CI) [5]	6.49 (1.53, 27.65)	
p-value [5]	0.0114	
Odds Ratio (95% CI) [5]	7.61 (1.67, 34.69)	
p-value [5]	0.0088	
Risk Difference (95% CI) [5]	0.14 (0.05, 0.23)	
p-value [5]	0.0015	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Anhang 4-G 1.11.38: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	63 (14.2)	13 (5.9)
Number of censored subjects, n (%)	381 (85.8)	209 (94.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	82.7 (44.5, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.79 (0.98, 3.27)	
p-value [3]	0.0535	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.81 (0.99, 3.30)	
p-value [3]	0.0496	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.42 (1.36, 4.31)	
p-value [4]	0.0026	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.66 (1.43, 4.94)	
p-value [4]	0.0020	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.04, 0.13)	
p-value [4]	0.0003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	40 (9.0)	12 (5.4)
Number of censored subjects, n (%)	404 (91.0)	210 (94.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (89.7, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.22 (0.64, 2.34)	
p-value [3]	0.5482	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.23 (0.64, 2.36)	
p-value [3]	0.5287	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.89, 3.11)	
p-value [4]	0.1090	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.73 (0.89, 3.37)	
p-value [4]	0.1059	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.00, 0.08)	
p-value [4]	0.0769	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	39 (8.8)	12 (5.4)
Number of censored subjects, n (%)	405 (91.2)	210 (94.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (89.7, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.19 (0.62, 2.28)	
p-value [3]	0.6061	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.62, 2.30)	
p-value [3]	0.5852	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.63 (0.87, 3.04)	
p-value [4]	0.1289	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.69 (0.86, 3.29)	
p-value [4]	0.1258	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.01, 0.07)	
p-value [4]	0.0955	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.39: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	11 (6.5)	4 (2.3)
Number of censored subjects, n (%)	157 (93.5)	167 (97.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (54.0, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.28 (0.72, 7.21)	
p-value [3]	0.1492	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.34 (0.74, 7.38)	
p-value [3]	0.1354	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.80 (0.91, 8.62)	
p-value [4]	0.0728	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.93 (0.91, 9.38)	
p-value [4]	0.0709	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.00, 0.09)	
p-value [4]	0.0593	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	10 (6.0)	3 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	158 (94.0)	168 (98.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (54.0, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.79 (0.76, 10.21)	
p-value [3]	0.1050	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.86 (0.78, 10.43)	
p-value [3]	0.0965	
Relative Risk (95% CI) [4]	3.39 (0.95, 12.11)	
p-value [4]	0.0599	
Odds Ratio (95% CI) [4]	3.54 (0.96, 13.11)	
p-value [4]	0.0580	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.00, 0.08)	
p-value [4]	0.0439	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

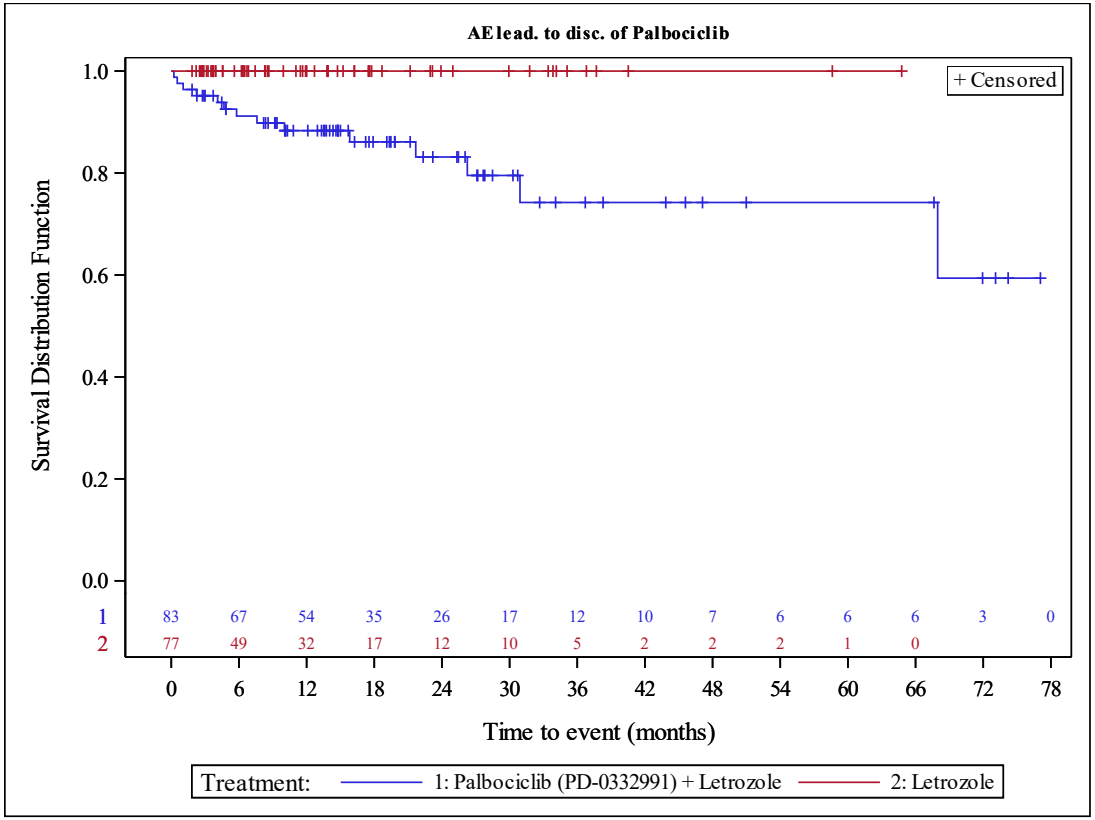
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	10 (6.0)	3 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	158 (94.0)	168 (98.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (54.0, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.79 (0.76, 10.21)	
p-value [3]	0.1050	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.86 (0.78, 10.43)	
p-value [3]	0.0965	
Relative Risk (95% CI) [4]	3.39 (0.95, 12.11)	
p-value [4]	0.0599	
Odds Ratio (95% CI) [4]	3.54 (0.96, 13.11)	
p-value [4]	0.0580	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.00, 0.08)	
p-value [4]	0.0439	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

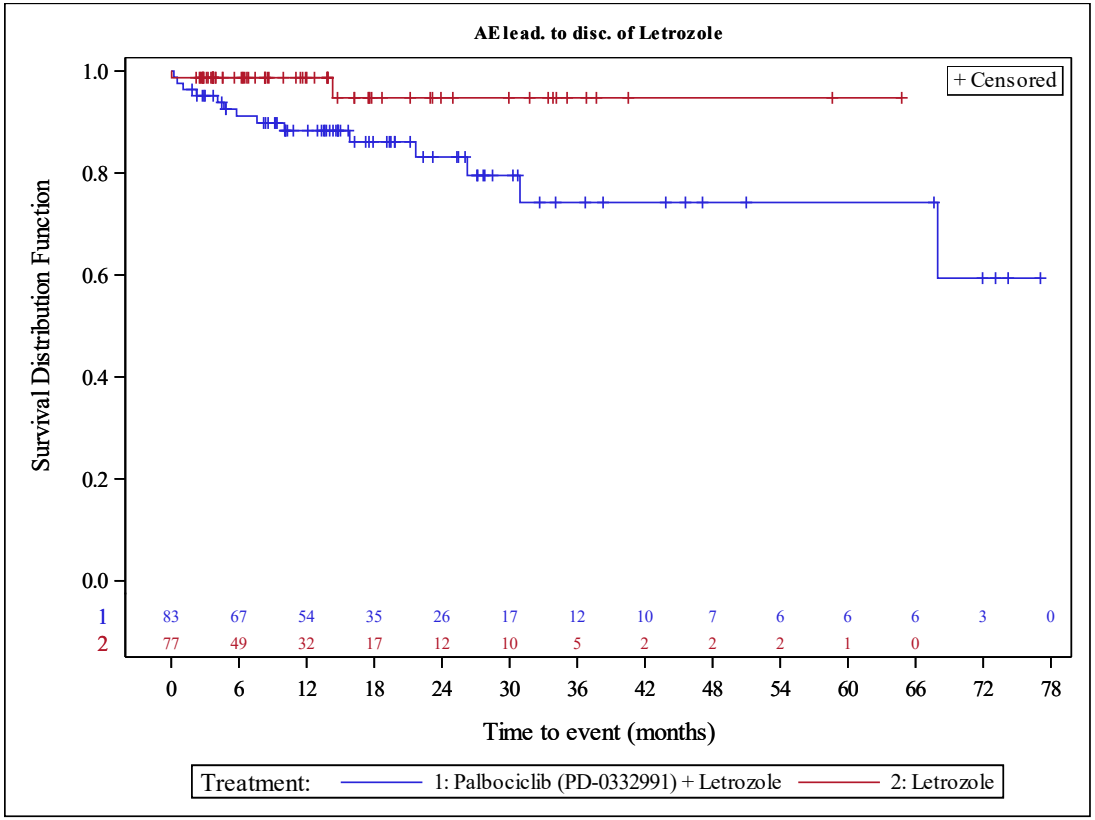
Anhang 4-G 1.11.40: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



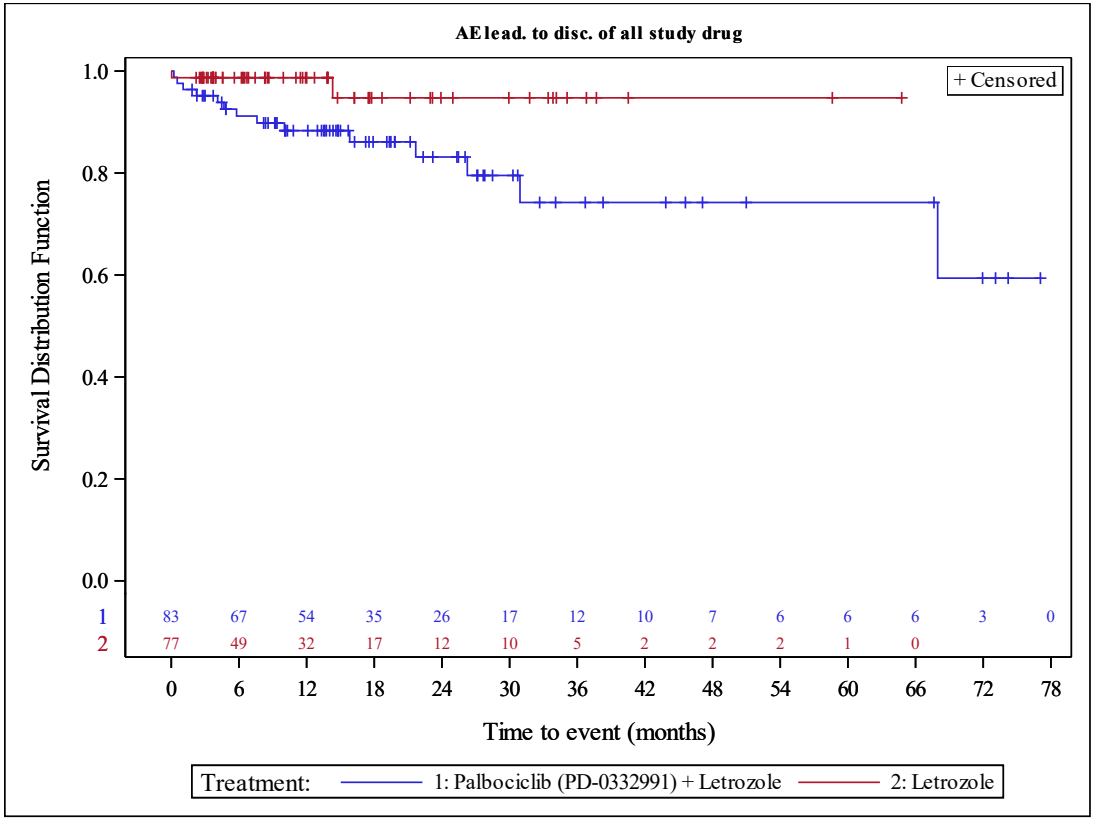
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

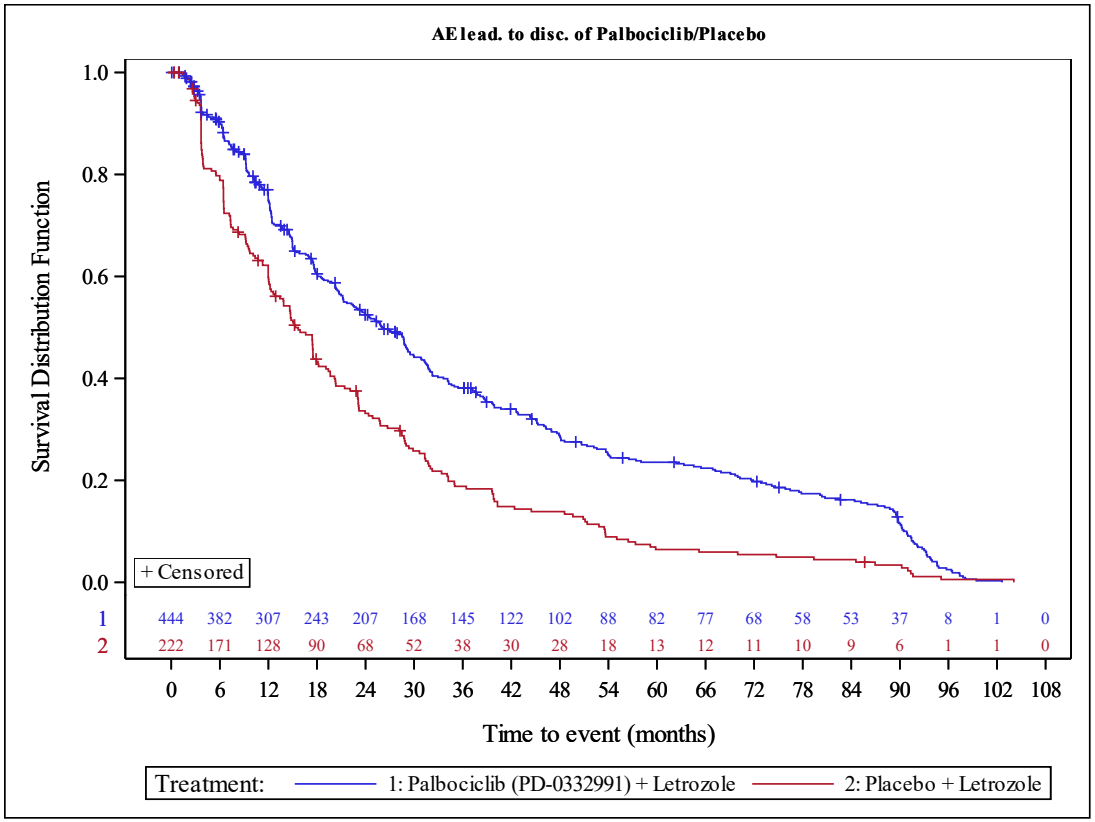
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

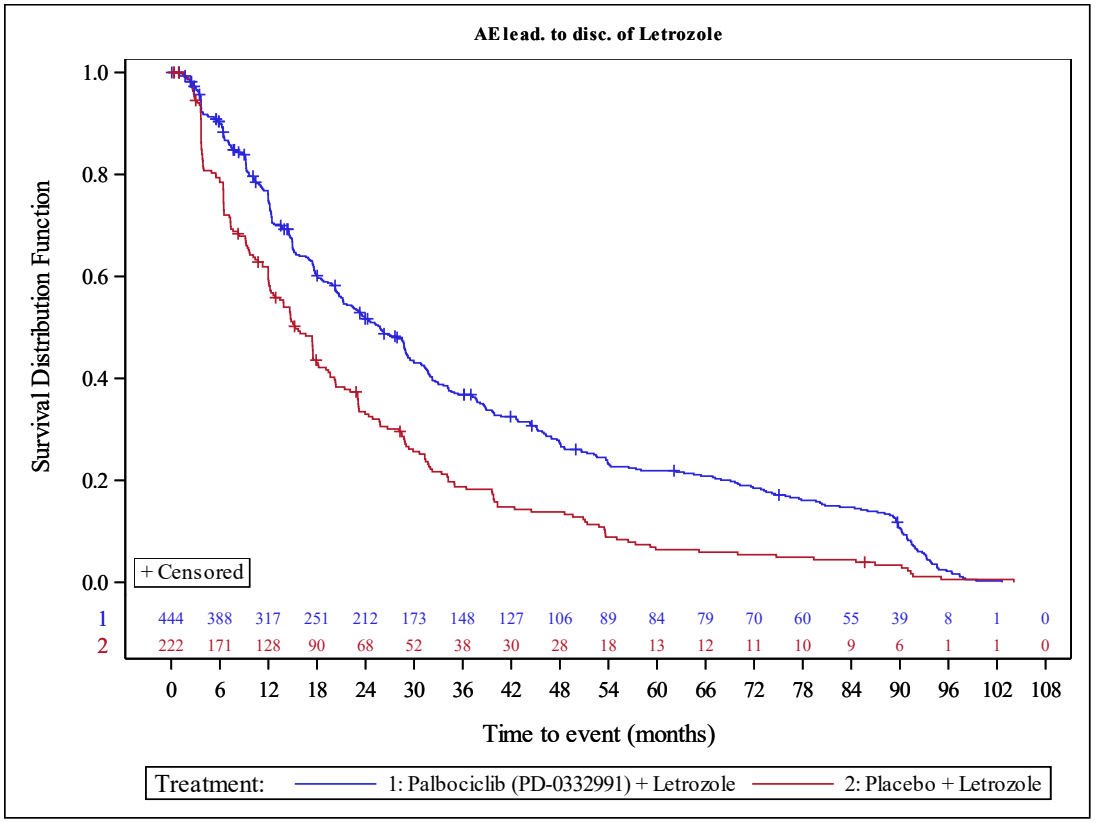
Anhang 4-G 1.11.41: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo
Safety Analysis Set



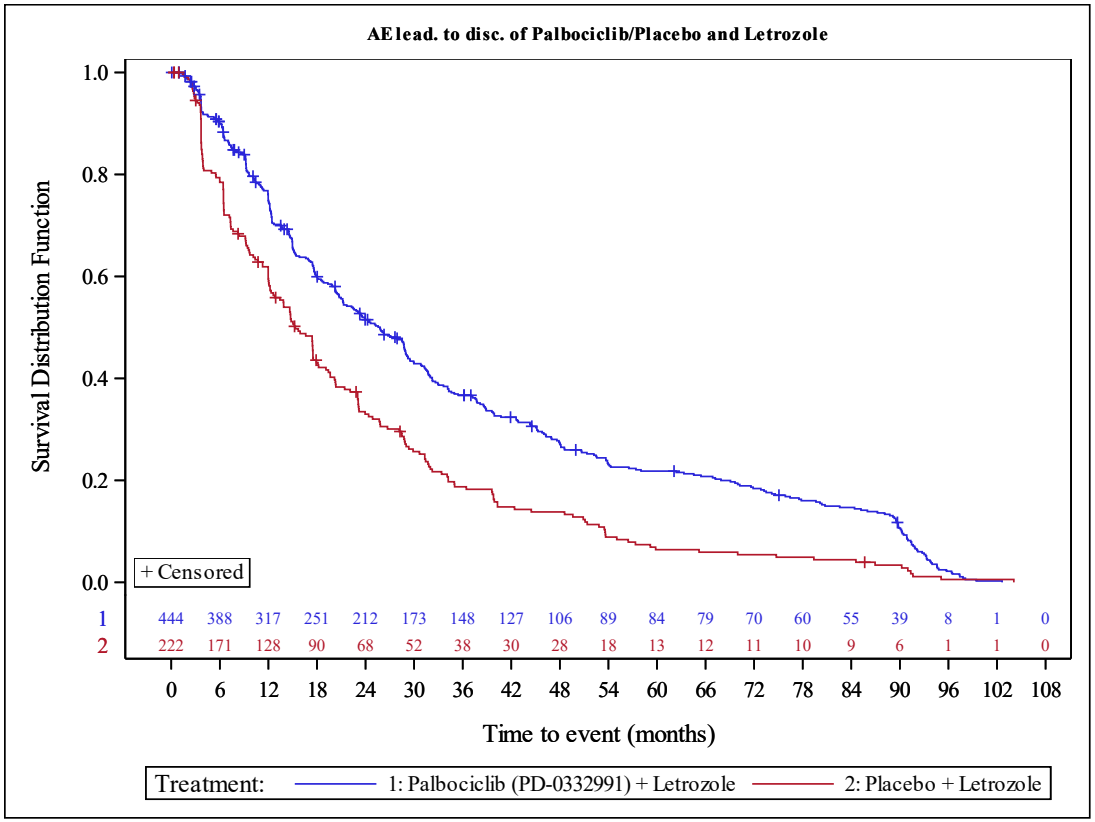
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

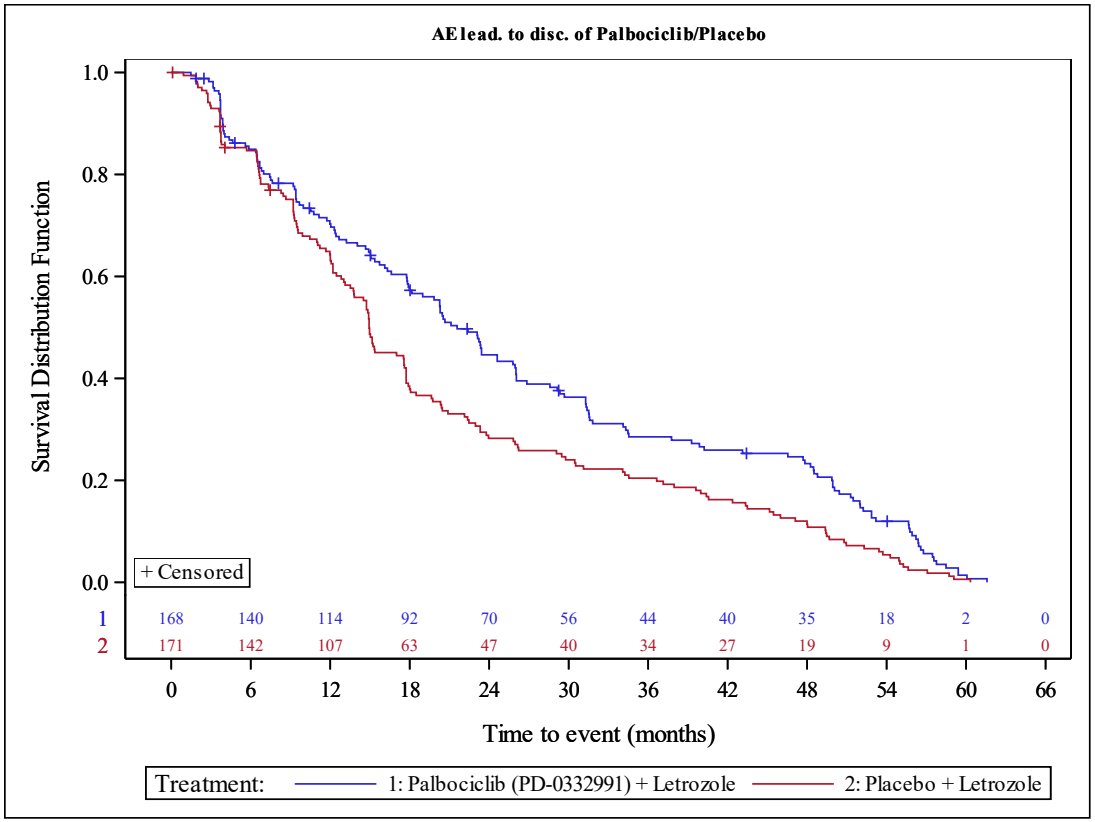
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

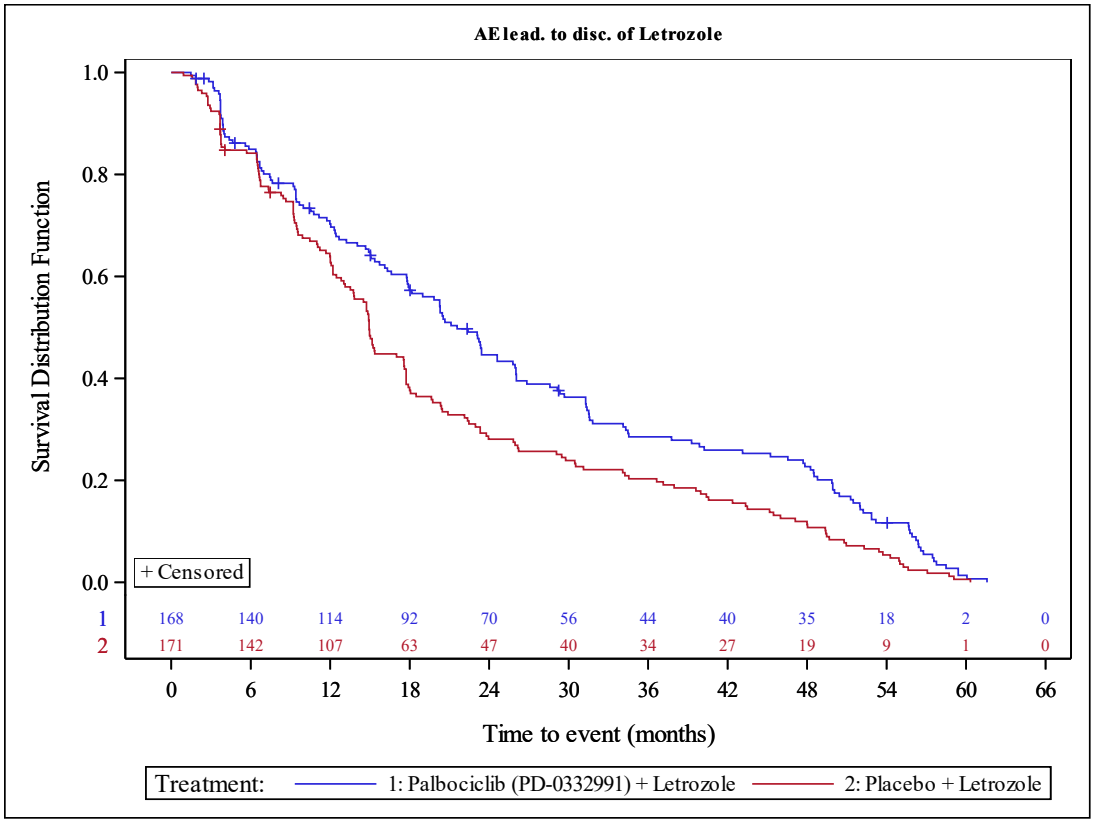
Anhang 4-G 1.11.42: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo
Safety Analysis Set



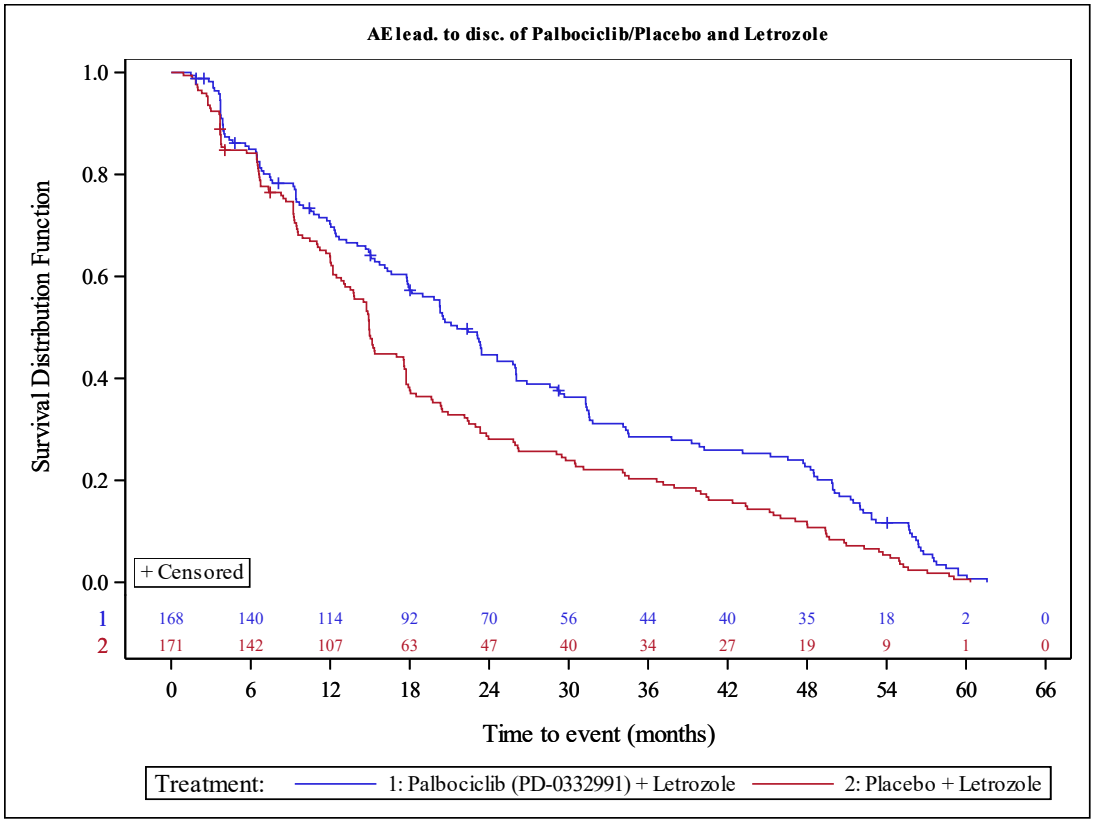
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.11.43: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	440 (99.1)	213 (95.9)
Number of censored subjects, n (%)	4 (0.9)	9 (4.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.4 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)
75%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	1.4 (0.9, 1.5)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.50 (1.27, 1.78)	
p-value [3]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.50 (1.27, 1.77)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.03 (1.00, 1.06)	
p-value [4]	0.0259	
Odds Ratio (95% CI) [4]	4.65 (1.42, 15.26)	
p-value [4]	0.0113	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.00, 0.06)	
p-value [4]	0.0241	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	121 (27.3)	38 (17.1)
Number of censored subjects, n (%)	323 (72.7)	184 (82.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	26.3 (17.3, 35.3)	31.4 (21.1, 77.9)
Median (95% CI)	94.2 (65.5, NE)	85.7 (72.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.30 (0.90, 1.87)	
p-value [3]	0.1659	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.30 (0.90, 1.88)	
p-value [3]	0.1587	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.59 (1.15, 2.21)	
p-value [4]	0.0053	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.81 (1.21, 2.72)	
p-value [4]	0.0041	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.10 (0.04, 0.17)	
p-value [4]	0.0021	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	369 (83.1)	69 (31.1)
Number of censored subjects, n (%)	75 (16.9)	153 (68.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.5)	12.9 (7.3, 20.4)
Median (95% CI)	1.0 (1.0, 1.4)	67.4 (31.4, NE)
75%-ile (95% CI)	12.9 (7.4, 16.7)	NE (85.6, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.65 (3.59, 6.03)	
p-value [3]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.68 (3.61, 6.06)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.67 (2.19, 3.27)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	10.91 (7.48, 15.91)	
p-value [4]	<.0001	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.52 (0.45, 0.59)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE <3) excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	436 (98.2)	213 (95.9)
Number of censored subjects, n (%)	8 (1.8)	9 (4.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.4 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)
75%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.7)	1.4 (0.9, 1.5)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (1.15, 1.61)	
p-value [3]	0.0004	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (1.14, 1.59)	
p-value [3]	0.0005	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.02 (0.99, 1.05)	
p-value [4]	0.1274	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.30 (0.88, 6.05)	
p-value [4]	0.0907	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
p-value [4]	0.1246	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	5 (2.3)
Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	217 (97.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.97 (0.34, 2.72)	
p-value [3]	0.9492	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.99 (0.35, 2.79)	
p-value [3]	0.9907	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.40 (0.51, 3.84)	
p-value [4]	0.5131	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.41 (0.50, 3.97)	
p-value [4]	0.5123	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.03)	
p-value [4]	0.4869	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	63 (14.2)	13 (5.9)
Number of censored subjects, n (%)	381 (85.8)	209 (94.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	82.7 (44.5, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.79 (0.98, 3.27)	
p-value [3]	0.0535	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.81 (0.99, 3.30)	
p-value [3]	0.0496	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.42 (1.36, 4.31)	
p-value [4]	0.0026	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.66 (1.43, 4.94)	
p-value [4]	0.0020	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.04, 0.13)	
p-value [4]	0.0003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	40 (9.0)	12 (5.4)
Number of censored subjects, n (%)	404 (91.0)	210 (94.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (89.7, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.22 (0.64, 2.34)	
p-value [3]	0.5482	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.23 (0.64, 2.36)	
p-value [3]	0.5287	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.89, 3.11)	
p-value [4]	0.1090	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.73 (0.89, 3.37)	
p-value [4]	0.1059	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.00, 0.08)	
p-value [4]	0.0769	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
Number of subjects with events, n (%)	39 (8.8)	12 (5.4)
Number of censored subjects, n (%)	405 (91.2)	210 (94.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (89.7, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.19 (0.62, 2.28)	
p-value [3]	0.6061	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.62, 2.30)	
p-value [3]	0.5852	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.63 (0.87, 3.04)	
p-value [4]	0.1289	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.69 (0.86, 3.29)	
p-value [4]	0.1258	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.01, 0.07)	
p-value [4]	0.0955	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 1.11.44: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	168 (100.0)	155 (90.6)
Number of censored subjects, n (%)	0 (0.0)	16 (9.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.4 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)
Median (95% CI)	0.5 (NE, NE)	1.0 (0.7, 1.4)
75%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.5)	2.9 (2.7, 5.5)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.12 (3.09, 5.49)	
p-value [3]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.16 (3.12, 5.55)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.10 (1.05, 1.16)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	35.76 (2.13, 601.07)	
p-value [4]	0.0130	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.09 (0.05, 0.14)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	26 (15.5)	16 (9.4)
Number of censored subjects, n (%)	142 (84.5)	155 (90.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	54.0 (29.2, NE)	NE (38.3, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.50 (0.80, 2.81)	
p-value [3]	0.1995	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.52 (0.82, 2.85)	
p-value [3]	0.1823	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.65 (0.92, 2.97)	
p-value [4]	0.0919	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.77 (0.91, 3.44)	
p-value [4]	0.0903	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (-0.01, 0.13)	
p-value [4]	0.0865	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	153 (91.1)	38 (22.2)
Number of censored subjects, n (%)	15 (8.9)	133 (77.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	21.3 (10.9, 52.5)
Median (95% CI)	0.7 (0.5, 0.7)	NE (52.5, NE)
75%-ile (95% CI)	1.0 (0.7, 4.8)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.29 (7.73, 16.47)	
p-value [3]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.43 (7.83, 16.70)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	4.10 (3.08, 5.45)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	35.70 (18.80, 67.79)	
p-value [4]	<.0001	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.69 (0.61, 0.76)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE <3) excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	168 (100.0)	154 (90.1)
Number of censored subjects, n (%)	0 (0.0)	17 (9.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.5 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)
Median (95% CI)	0.5 (NE, NE)	1.0 (0.7, 1.4)
75%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	2.9 (2.7, 5.5)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.87 (2.23, 3.68)	
p-value [3]	<.0001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.91 (2.28, 3.73)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.11 (1.06, 1.17)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	38.17 (2.28, 640.14)	
p-value [4]	0.0114	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.10 (0.05, 0.14)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	4 (2.4)	2 (1.2)
Number of censored subjects, n (%)	164 (97.6)	169 (98.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.03 (0.37, 11.06)	
p-value [3]	0.4054	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.00 (0.37, 10.91)	
p-value [3]	0.4148	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.04 (0.38, 10.97)	
p-value [4]	0.4080	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.06 (0.37, 11.41)	
p-value [4]	0.4074	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
p-value [4]	0.3986	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	11 (6.5)	4 (2.3)
Number of censored subjects, n (%)	157 (93.5)	167 (97.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (54.0, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.28 (0.72, 7.21)	
p-value [3]	0.1492	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.34 (0.74, 7.38)	
p-value [3]	0.1354	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.80 (0.91, 8.62)	
p-value [4]	0.0728	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.93 (0.91, 9.38)	
p-value [4]	0.0709	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.00, 0.09)	
p-value [4]	0.0593	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	10 (6.0)	3 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	158 (94.0)	168 (98.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (54.0, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.79 (0.76, 10.21)	
p-value [3]	0.1050	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.86 (0.78, 10.43)	
p-value [3]	0.0965	
Relative Risk (95% CI) [4]	3.39 (0.95, 12.11)	
p-value [4]	0.0599	
Odds Ratio (95% CI) [4]	3.54 (0.96, 13.11)	
p-value [4]	0.0580	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.00, 0.08)	
p-value [4]	0.0439	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

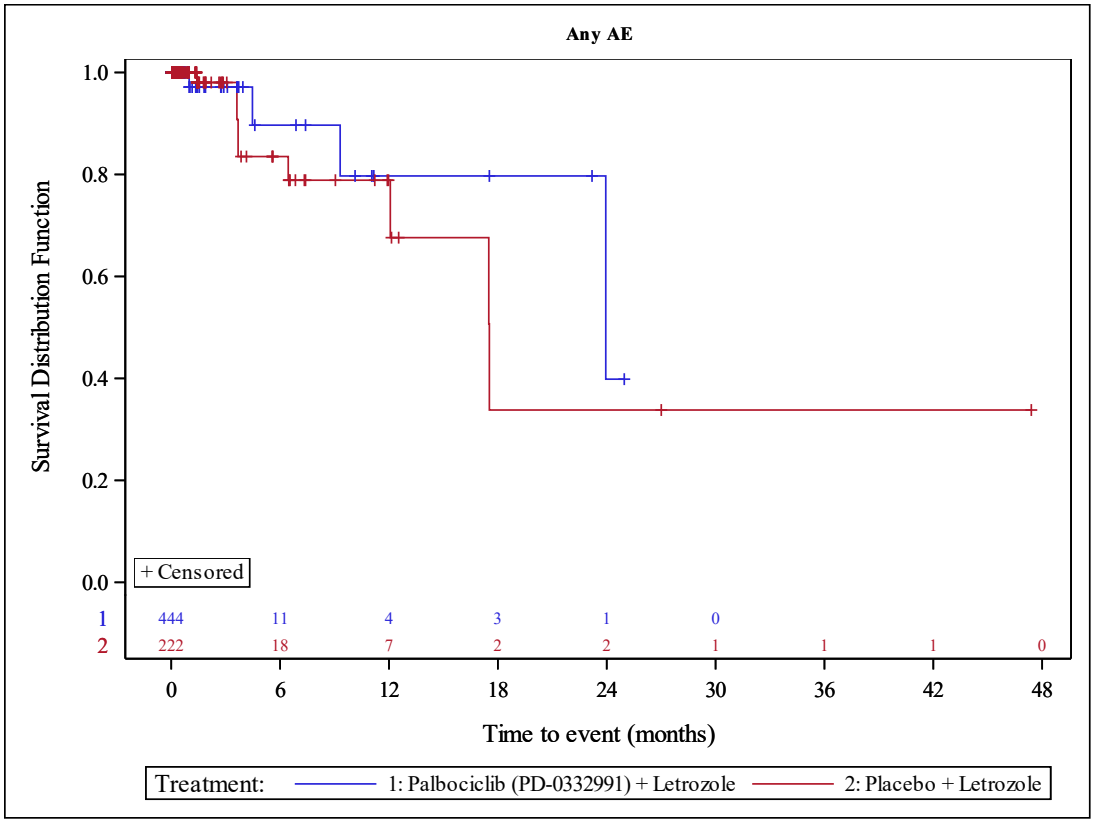
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
Number of subjects with events, n (%)	10 (6.0)	3 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	158 (94.0)	168 (98.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (54.0, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.79 (0.76, 10.21)	
p-value [3]	0.1050	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.86 (0.78, 10.43)	
p-value [3]	0.0965	
Relative Risk (95% CI) [4]	3.39 (0.95, 12.11)	
p-value [4]	0.0599	
Odds Ratio (95% CI) [4]	3.54 (0.96, 13.11)	
p-value [4]	0.0580	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.00, 0.08)	
p-value [4]	0.0439	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

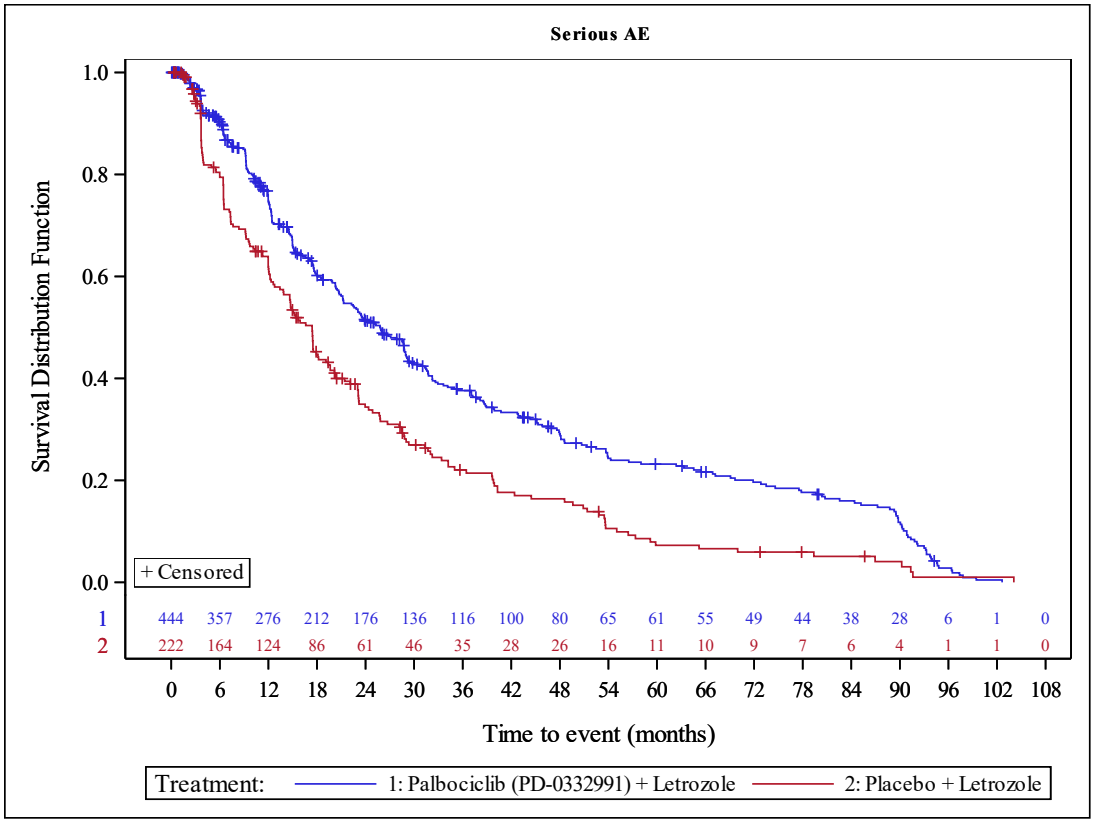
Anhang 4-G 1.11.45: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



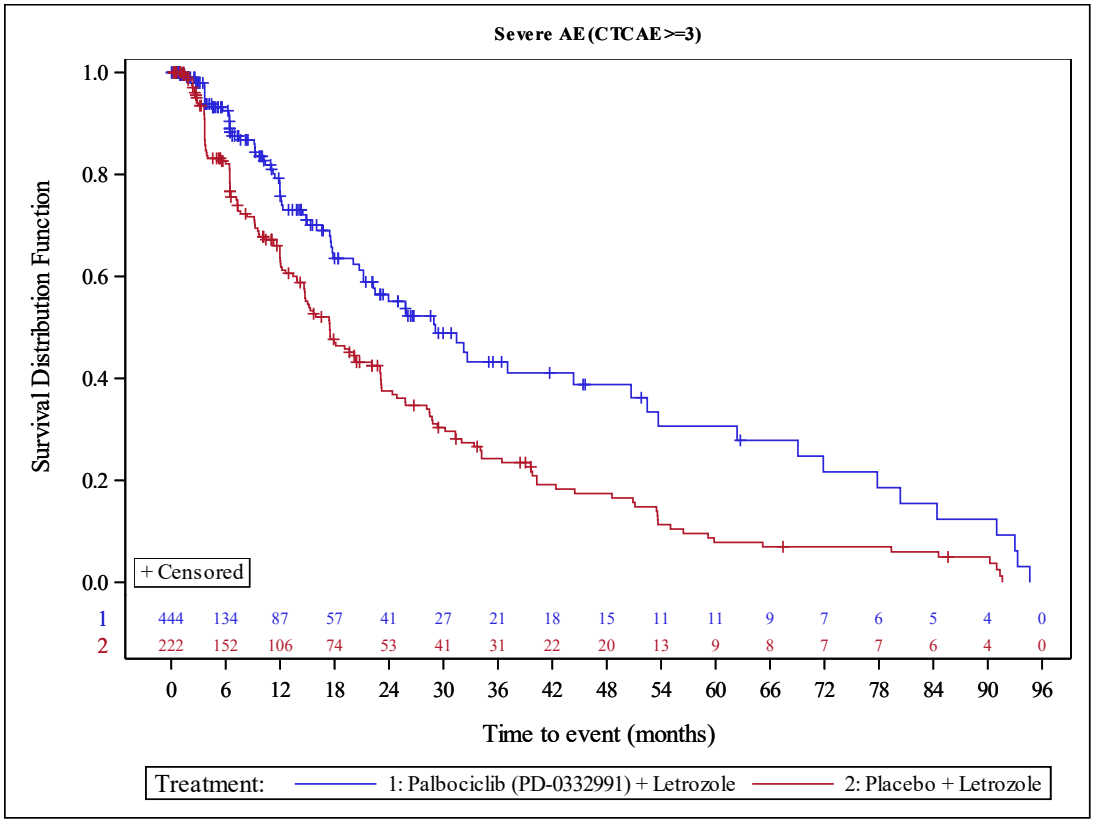
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



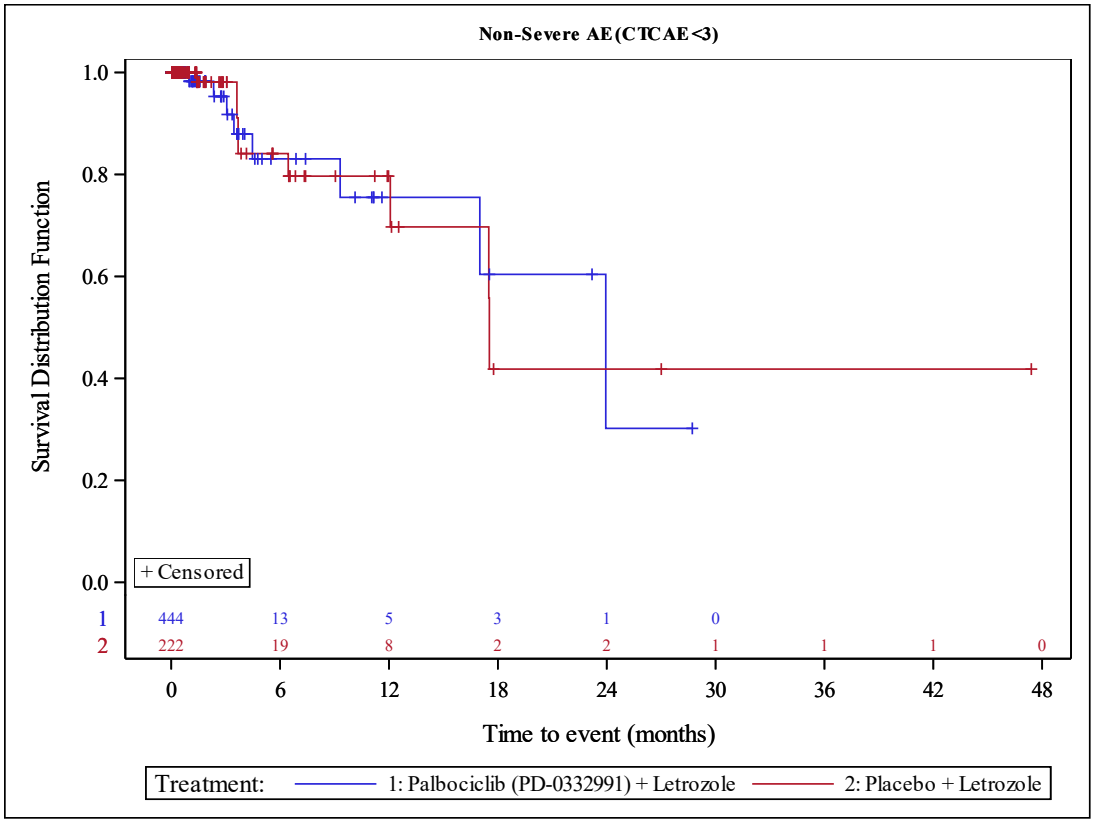
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



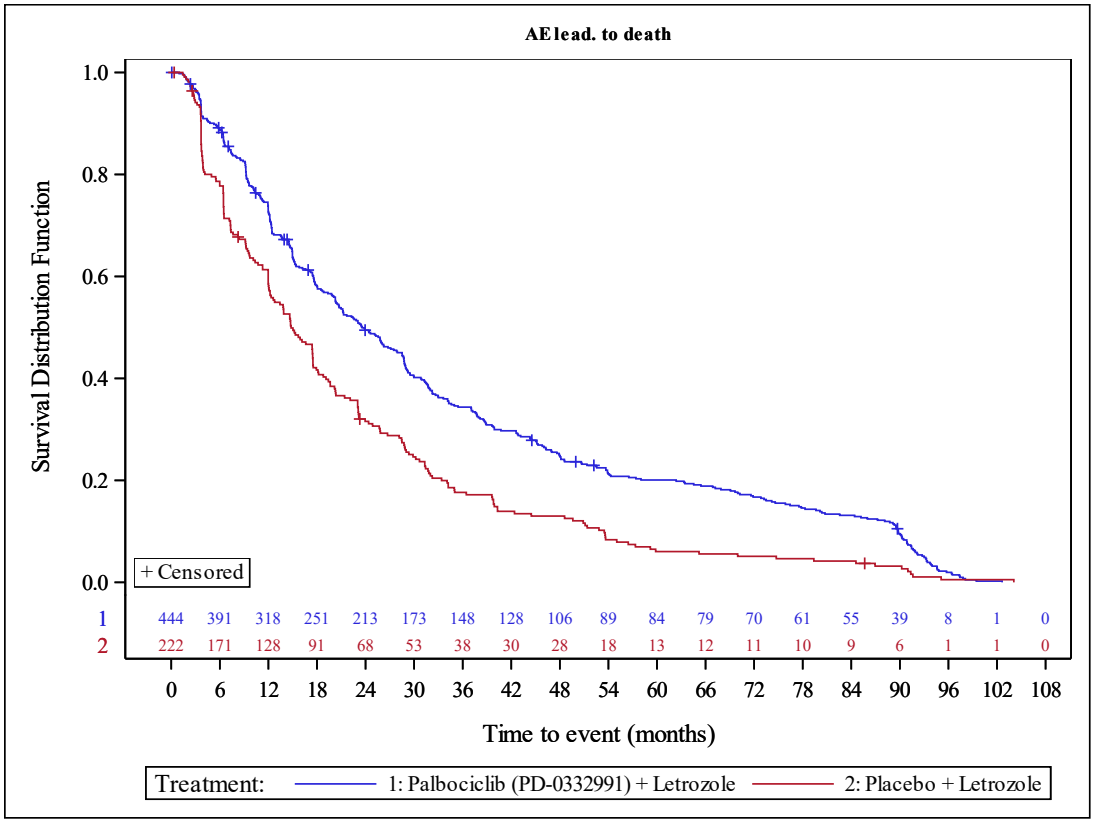
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE <3) excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



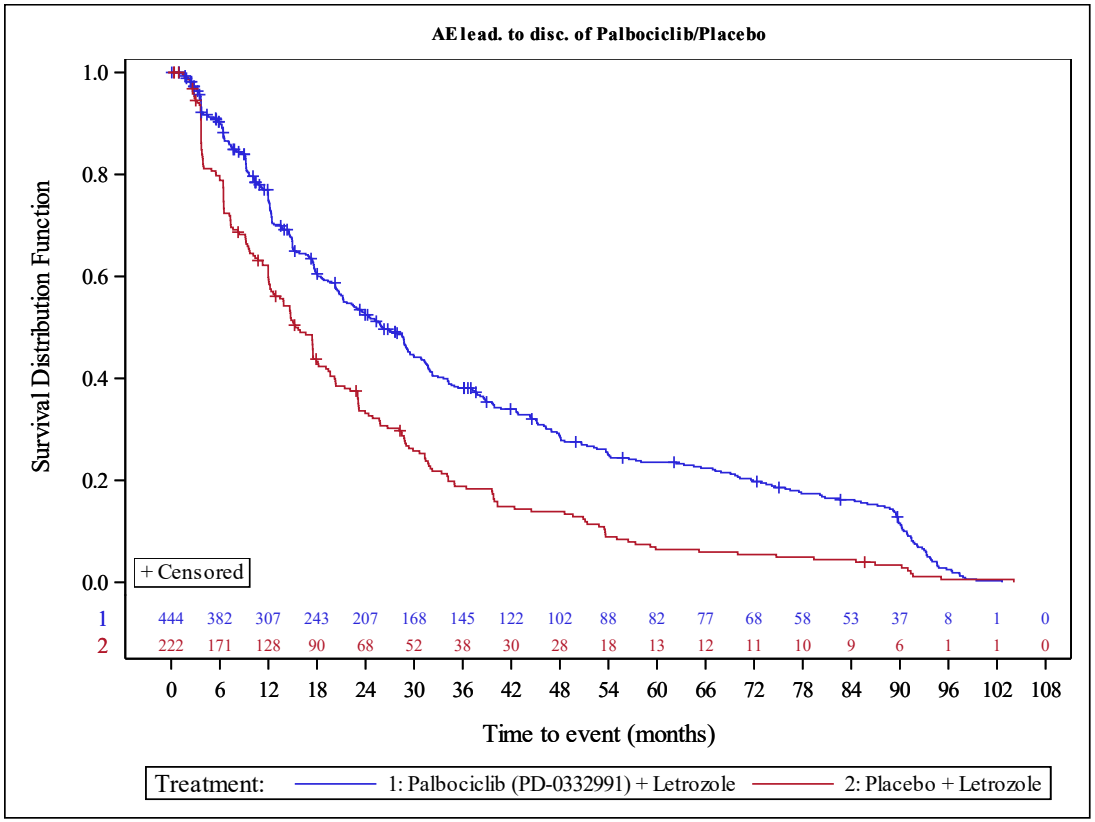
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



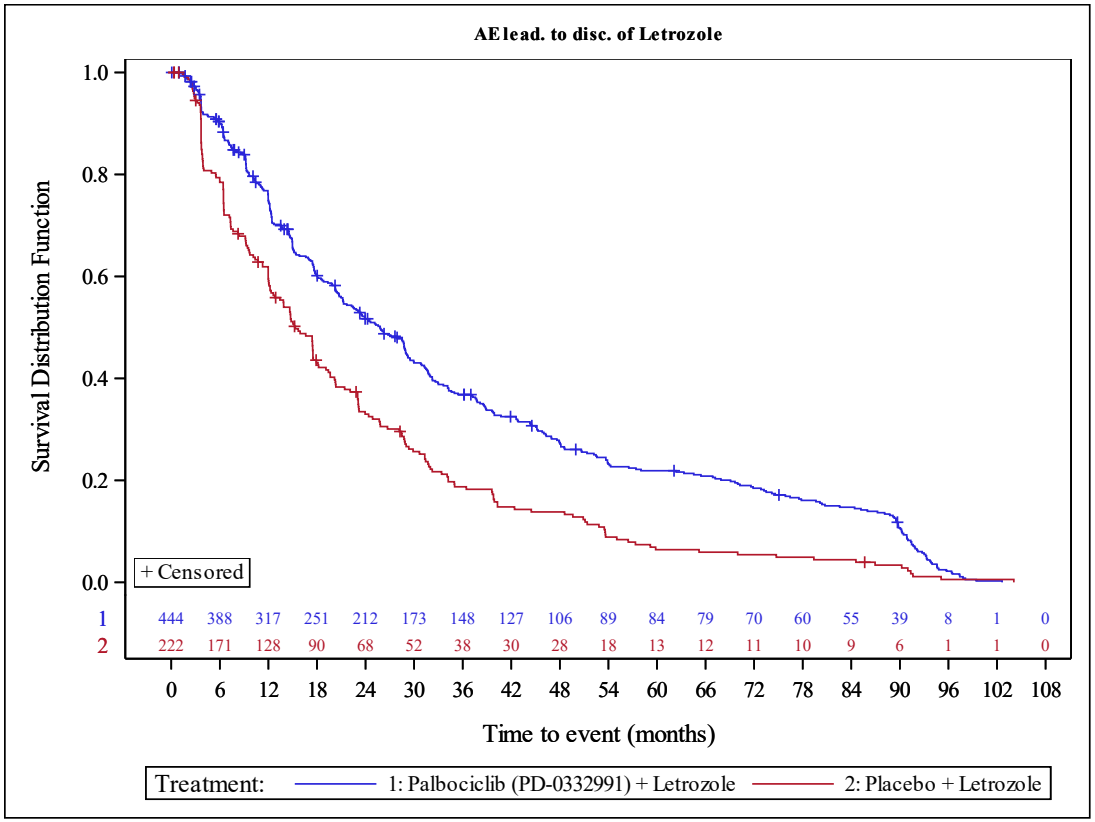
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



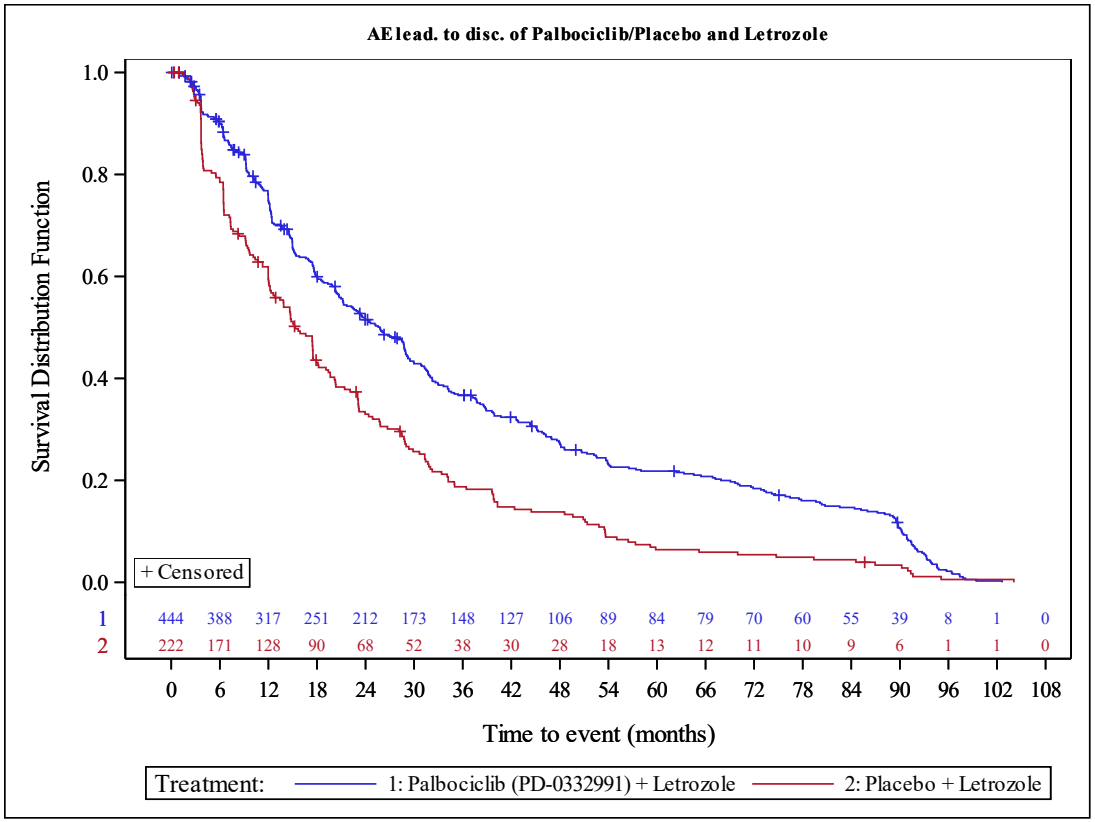
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

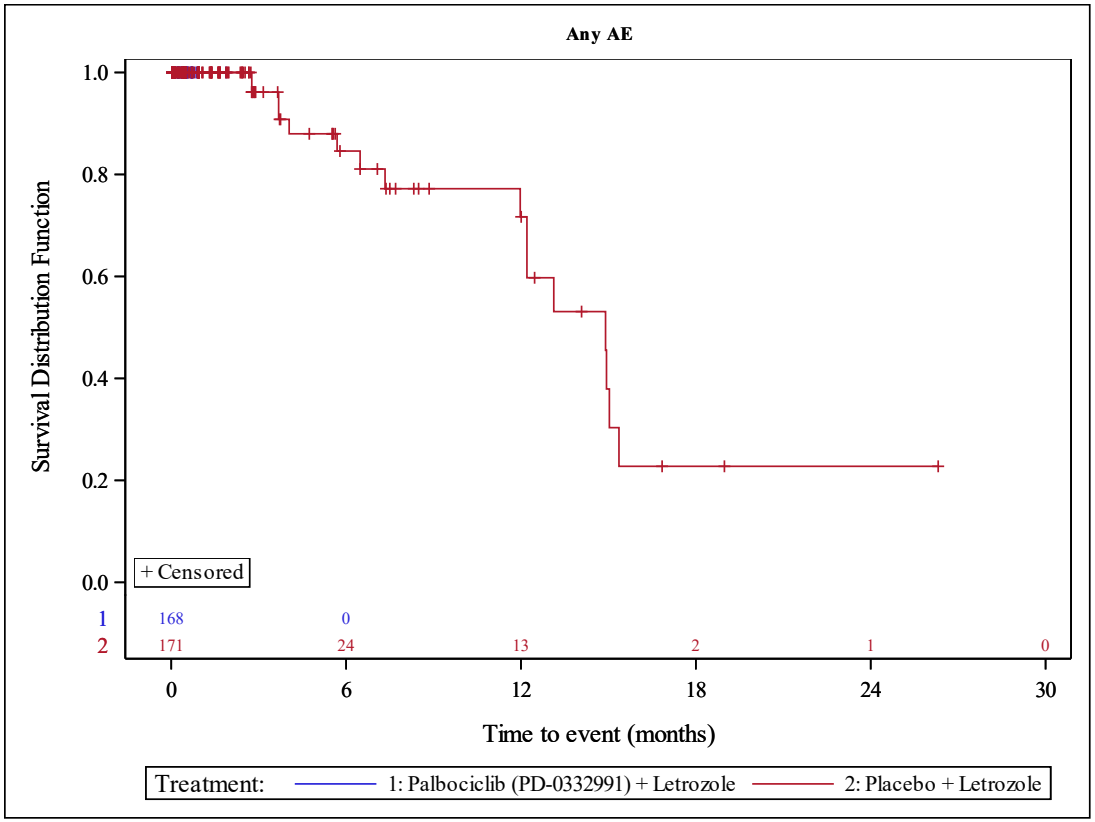
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

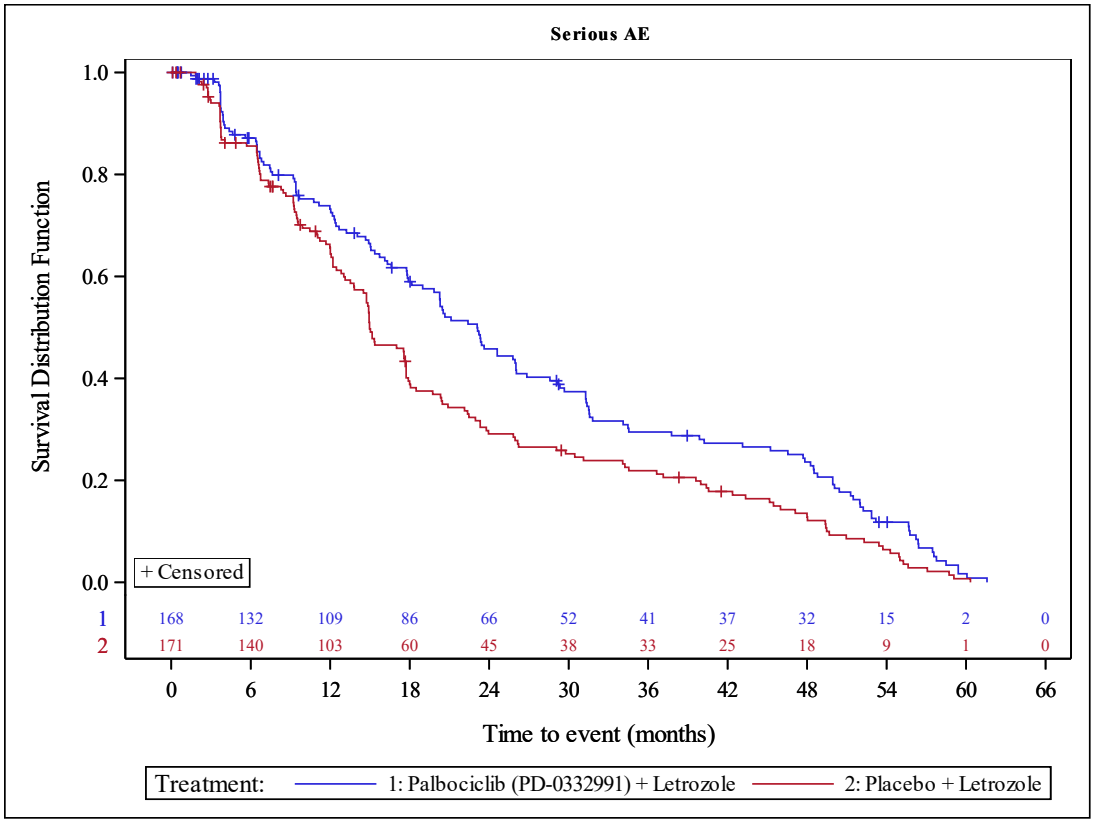
Anhang 4-G 1.11.46: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



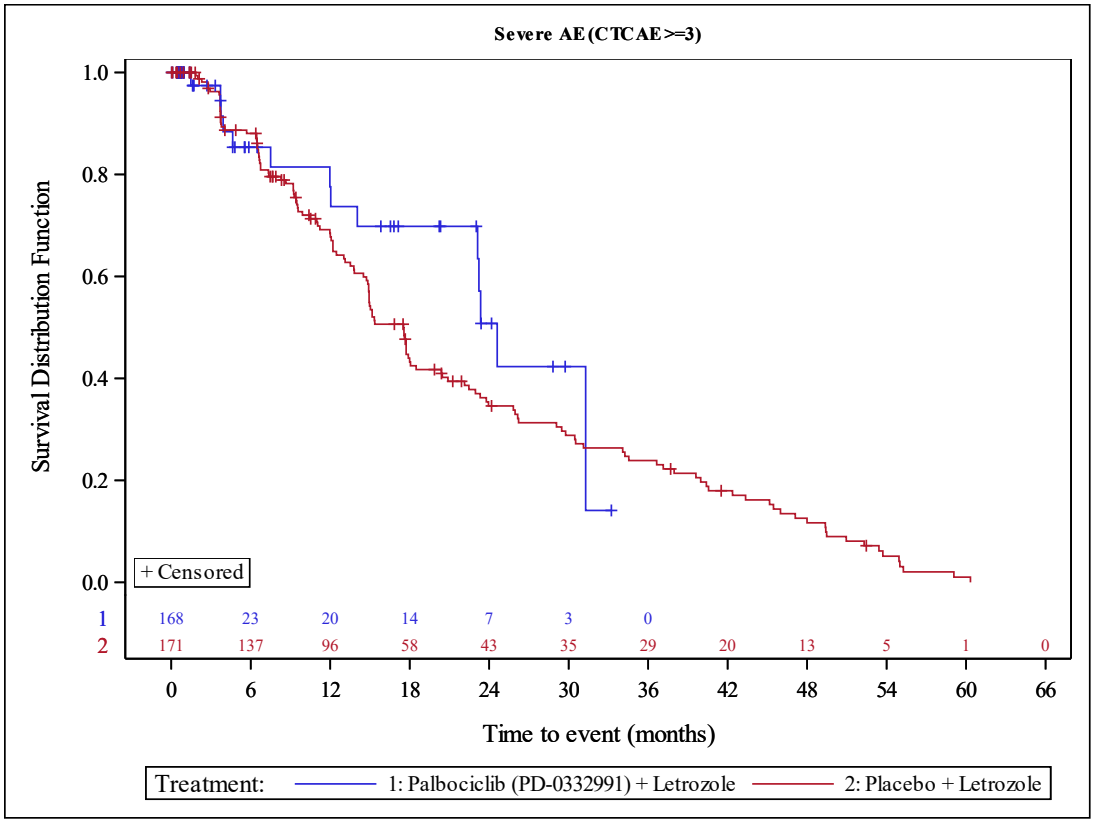
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



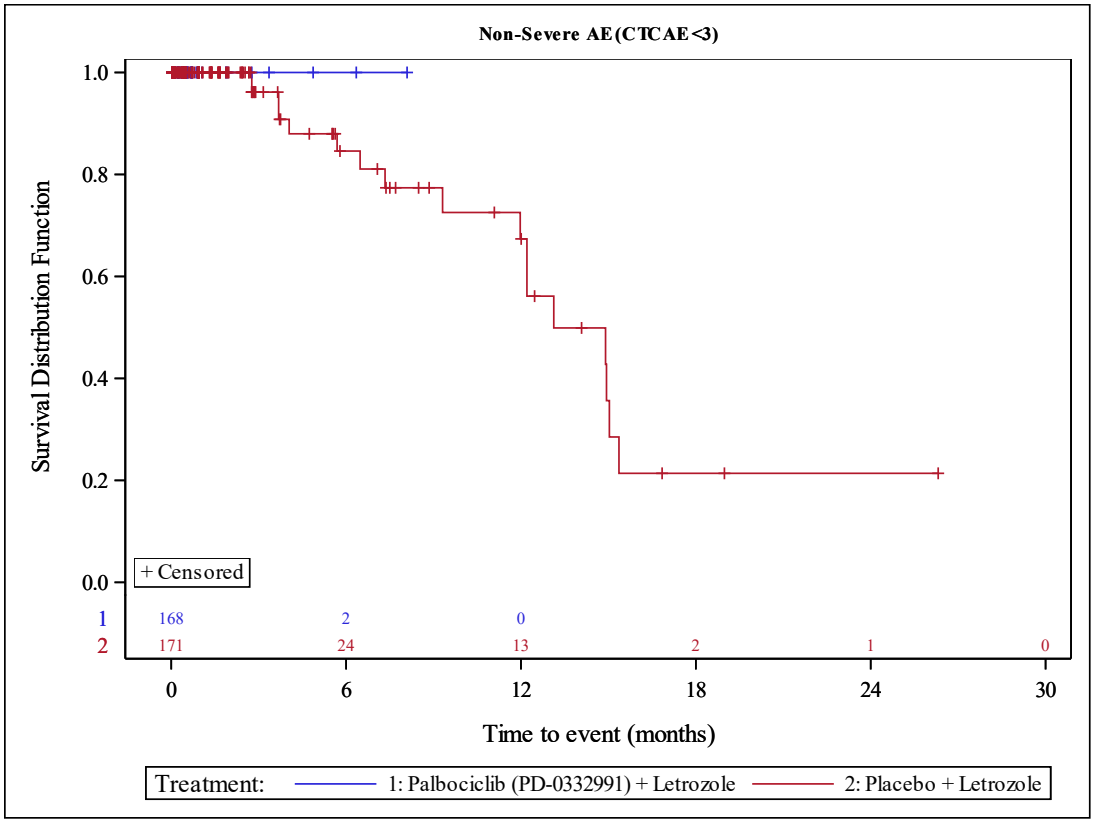
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



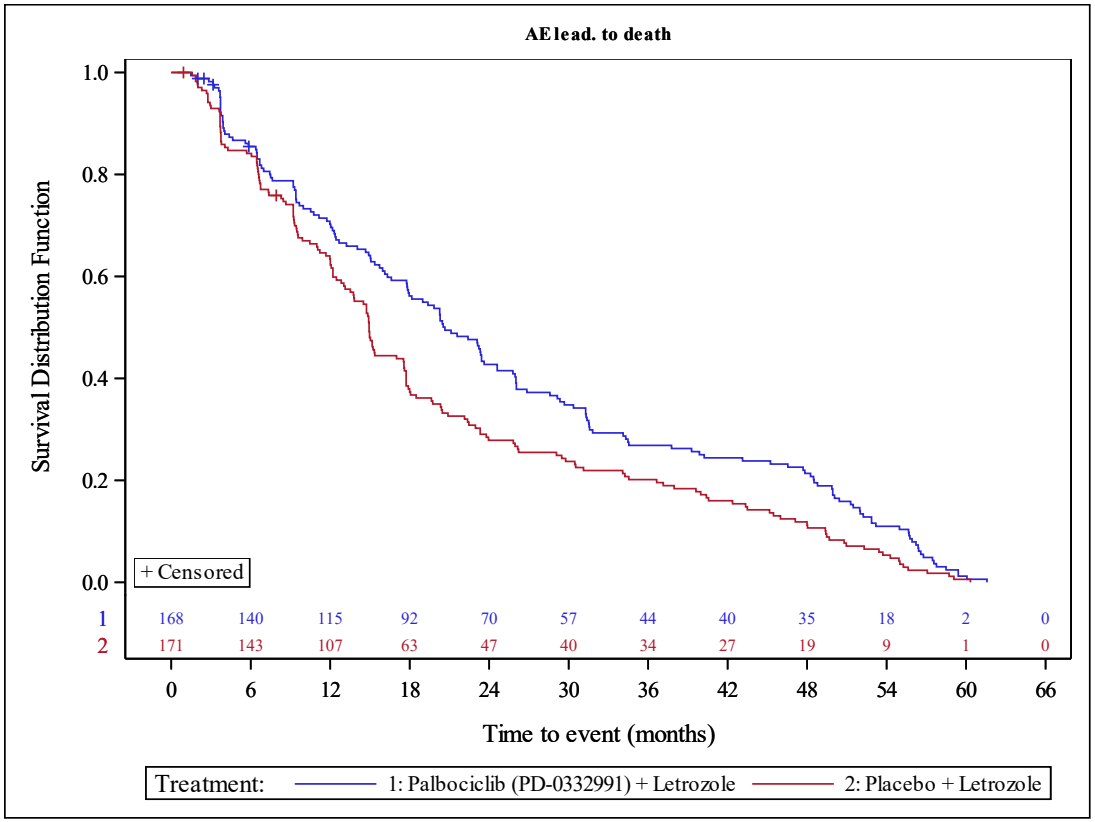
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE <3) excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



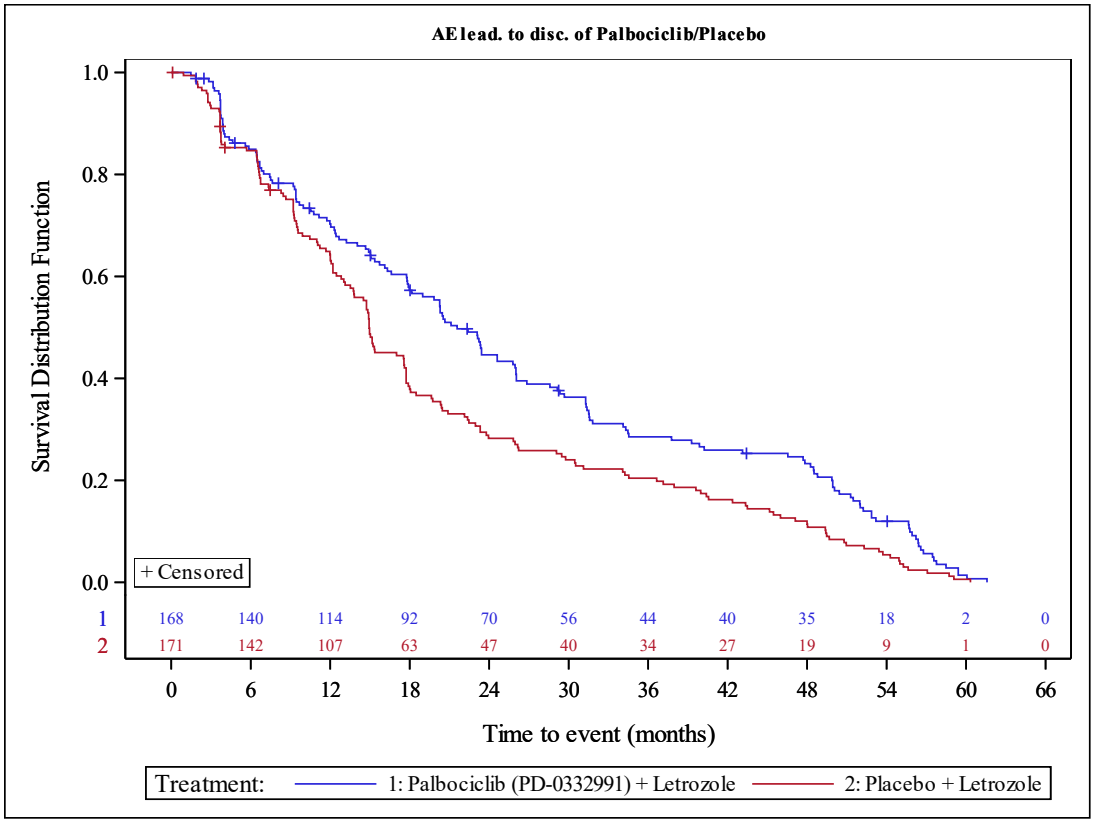
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



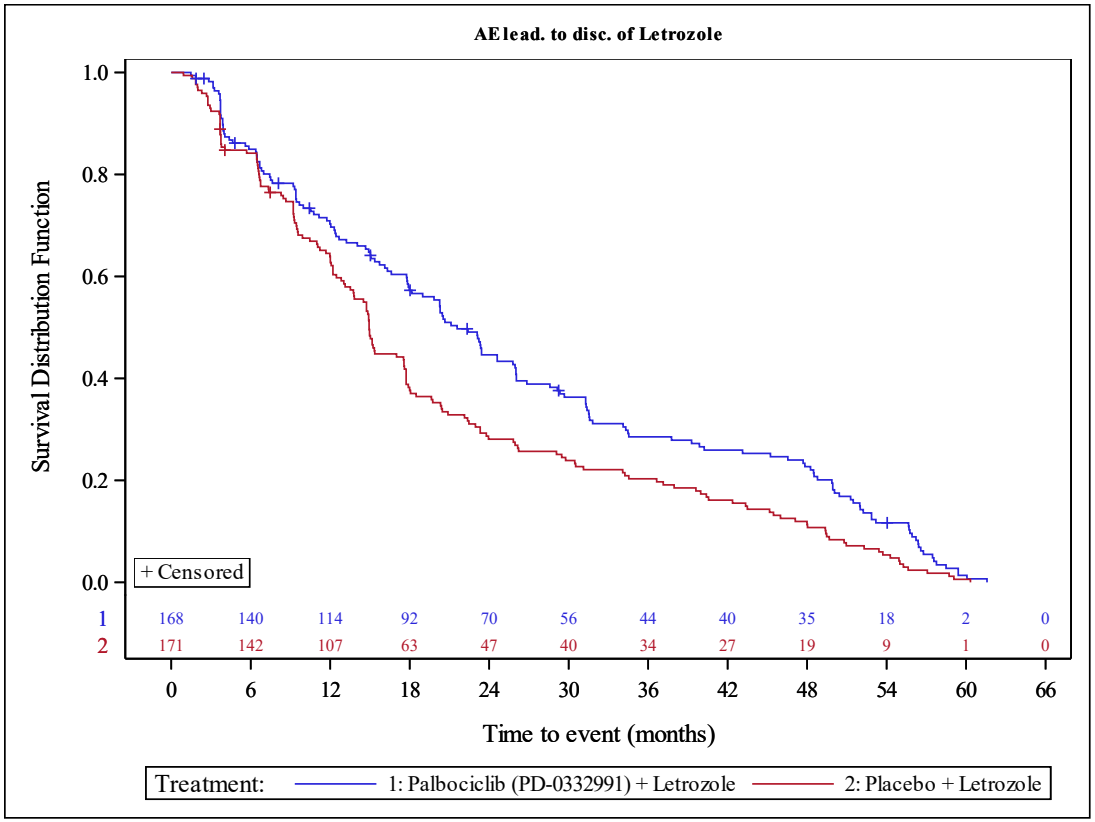
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



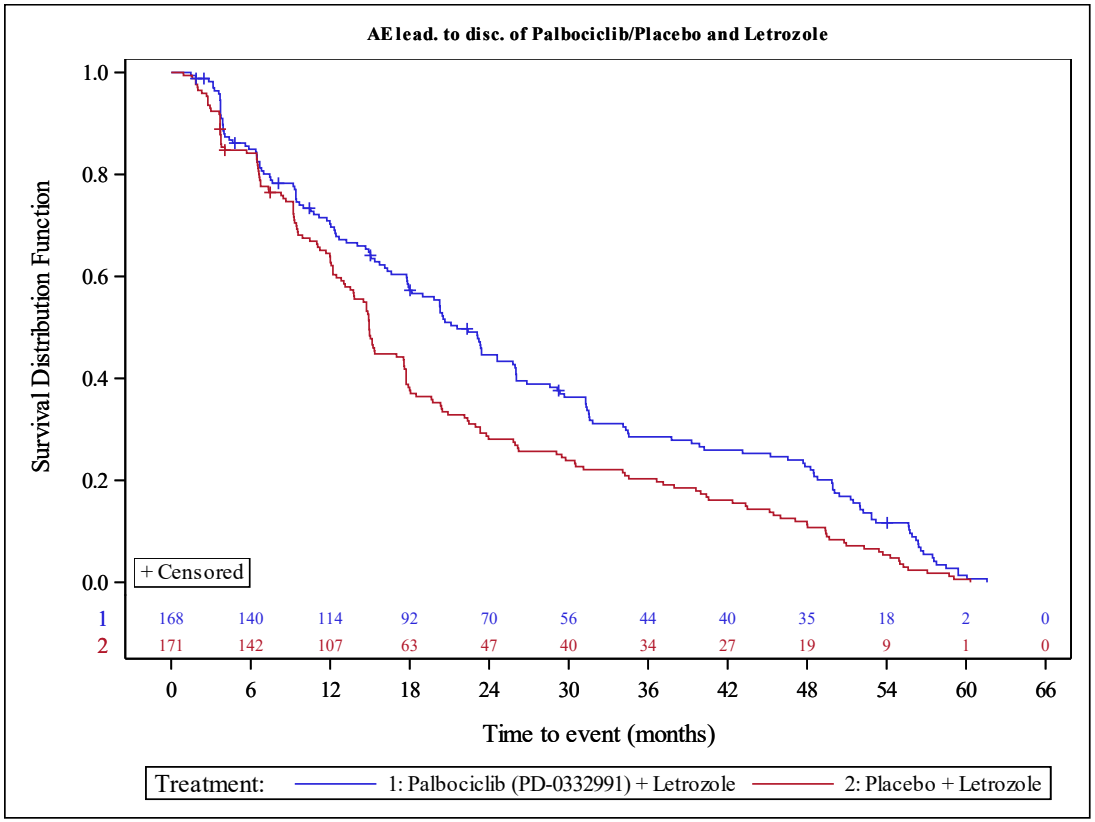
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Anhang 4-G 1.11.47: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib + Letrozole (N=83)						Letrozole (N=77)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with events	1 (1.2)	13 (15.7)	52 (62.7)	16 (19.3)	1 (1.2)	83 (100.0)	16 (20.8)	31 (40.3)	19 (24.7)	0	0	66 (85.7)
Blood and lymphatic system disorders	3 (3.6)	15 (18.1)	48 (57.8)	6 (7.2)	0	72 (86.7)	3 (3.9)	4 (5.2)	3 (3.9)	0	0	10 (13.0)
Neutropenia	1 (1.2)	12 (14.5)	44 (53.0)	5 (6.0)	0	62 (74.7)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	4 (5.2)
Leukopenia	4 (4.8)	17 (20.5)	15 (18.1)	0	0	36 (43.4)	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0	0	3 (3.9)
Anaemia	5 (6.0)	19 (22.9)	4 (4.8)	1 (1.2)	0	29 (34.9)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	4 (5.2)
Thrombocytopenia	10 (12.0)	3 (3.6)	3 (3.6)	0	0	16 (19.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)
Lymphopenia	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	22 (26.5)	17 (20.5)	12 (14.5)	2 (2.4)	0	53 (63.9)	17 (22.1)	17 (22.1)	4 (5.2)	0	0	38 (49.4)
Arthralgia	8 (9.6)	12 (14.5)	2 (2.4)	0	0	22 (26.5)	5 (6.5)	7 (9.1)	2 (2.6)	0	0	14 (18.2)
Back pain	9 (10.8)	6 (7.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	17 (20.5)	7 (9.1)	5 (6.5)	0	0	0	12 (15.6)
Musculoskeletal pain	5 (6.0)	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	9 (10.8)	3 (3.9)	2 (2.6)	0	0	0	5 (6.5)
Pain in extremity	6 (7.2)	3 (3.6)	0	0	0	9 (10.8)	5 (6.5)	2 (2.6)	0	0	0	7 (9.1)
Bone pain	3 (3.6)	5 (6.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	10 (12.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	3 (3.9)
Myalgia	4 (4.8)	2 (2.4)	0	0	0	6 (7.2)	3 (3.9)	0	0	0	0	3 (3.9)
Spinal pain	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	5 (6.0)	2 (2.6)	0	1 (1.3)	0	0	3 (3.9)
Muscle spasms	3 (3.6)	2 (2.4)	0	0	0	5 (6.0)	3 (3.9)	0	0	0	0	3 (3.9)
Musculoskeletal chest pain	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	3 (3.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0	0	3 (3.9)
Groin pain	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Osteonecrosis of jaw	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Joint stiffness	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0	0	3 (3.6)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Osteoporosis	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Intervertebral disc protrusion	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Neck pain	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)
Osteoarthritis	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Musculoskeletal stiffness	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Pathological fracture	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Ankylosing spondylitis	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Bursitis	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Dupuytren's contracture	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Flank pain	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Joint range of motion decreased	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Limb discomfort	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)
Muscular weakness	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Musculoskeletal discomfort	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Osteopenia	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Arthritis	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Joint swelling	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Mobility decreased	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Muscle tightness	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Periarthritis	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Periostitis	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Tendon disorder	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Torticollis	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	23 (27.7)	18 (21.7)	11 (13.3)	0	0	52 (62.7)	19 (24.7)	14 (18.2)	2 (2.6)	0	0	35 (45.5)
Nausea	17 (20.5)	6 (7.2)	2 (2.4)	0	0	25 (30.1)	6 (7.8)	4 (5.2)	1 (1.3)	0	0	11 (14.3)
Stomatitis	4 (4.8)	6 (7.2)	0	0	0	10 (12.0)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Diarrhoea	7 (8.4)	8 (9.6)	3 (3.6)	0	0	18 (21.7)	6 (7.8)	3 (3.9)	0	0	0	9 (11.7)
Constipation	7 (8.4)	5 (6.0)	1 (1.2)	0	0	13 (15.7)	2 (2.6)	5 (6.5)	0	0	0	7 (9.1)
Vomiting	11 (13.3)	4 (4.8)	0	0	0	15 (18.1)	2 (2.6)	0	1 (1.3)	0	0	3 (3.9)
Abdominal pain	4 (4.8)	1 (1.2)	3 (3.6)	0	0	8 (9.6)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	0	4 (5.2)
Dyspepsia	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	0	4 (4.8)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Abdominal pain upper	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	0	4 (5.2)
Toothache	4 (4.8)	2 (2.4)	0	0	0	6 (7.2)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib + Letrozole (N=83)						Letrozole (N=77)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gastritis	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (2.4)	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	0	4 (5.2)
Dry mouth	3 (3.6)	0	0	0	0	3 (3.6)	4 (5.2)	0	0	0	0	4 (5.2)
Flatulence	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Gingival pain	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0	4 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Abdominal discomfort	0	0	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Abdominal pain lower	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Hiatus hernia	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Mouth ulceration	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Periodontal disease	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Abdominal distension	0	0	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Abdominal tenderness	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Diverticulum	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Dysphagia	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)
Eructation	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Food poisoning	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Gastritis erosive	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Oesophageal pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Oral disorder	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis chronic	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Retching	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Aphthous ulcer	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Colitis ischaemic	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Diverticular perforation	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Dysbacteriosis	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Gastrointestinal disorder	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal pain	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Ileus	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Inguinal hernia	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Large intestine polyp	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Oesophageal achalasia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Oesophagitis	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Paraesthesia oral	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Peritoneal adhesions	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Sensitivity of teeth	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Tongue disorder	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Tooth deposit	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Uvulitis	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	20 (24.1)	25 (30.1)	7 (8.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	55 (66.3)	23 (29.9)	10 (13.0)	4 (5.2)	0	0	37 (48.1)
Fatigue	13 (15.7)	15 (18.1)	4 (4.8)	2 (2.4)	0	34 (41.0)	11 (14.3)	6 (7.8)	1 (1.3)	0	0	18 (23.4)
Asthenia	6 (7.2)	3 (3.6)	2 (2.4)	0	0	11 (13.3)	4 (5.2)	0	0	0	0	4 (5.2)
Oedema peripheral	4 (4.8)	2 (2.4)	0	0	0	6 (7.2)	6 (7.8)	2 (2.6)	0	0	0	8 (10.4)
Mucosal inflammation	4 (4.8)	3 (3.6)	0	0	0	7 (8.4)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)
Chest pain	3 (3.6)	0	0	1 (1.2)	0	4 (4.8)	3 (3.9)	0	1 (1.3)	0	0	4 (5.2)
Pain	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	4 (4.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	3 (3.9)
Pyrexia	8 (9.6)	1 (1.2)	0	0	0	9 (10.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Influenza like illness	5 (6.0)	0	0	0	0	5 (6.0)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Peripheral swelling	4 (4.8)	0	0	0	0	4 (4.8)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Gait disturbance	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Chest discomfort	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Face oedema	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Oedema	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Localised oedema	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib + Letrozole (N=83)						Letrozole (N=77)					
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
Suprapubic pain	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Ulcer	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Catheter site pain	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Chills	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Complication associated with device	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Disease progression	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Generalised oedema	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Malaise	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Medical device pain	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Polyp	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Sluggishness	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	13 (15.7)	31 (37.3)	5 (6.0)	1 (1.2)	0	50 (60.2)	9 (11.7)	17 (22.1)	0	0	0	26 (33.8)
Nasopharyngitis	9 (10.8)	3 (3.6)	0	0	0	12 (14.5)	4 (5.2)	3 (3.9)	0	0	0	7 (9.1)
Upper respiratory tract infection	7 (8.4)	4 (4.8)	1 (1.2)	0	0	12 (14.5)	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (2.6)
Urinary tract infection	1 (1.2)	7 (8.4)	1 (1.2)	0	0	9 (10.8)	1 (1.3)	3 (3.9)	0	0	0	4 (5.2)
Influenza	4 (4.8)	4 (4.8)	1 (1.2)	0	0	9 (10.8)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Bronchitis	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0	3 (3.6)	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (2.6)
Cellulitis	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (2.6)
Conjunctivitis	2 (2.4)	3 (3.6)	0	0	0	5 (6.0)	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (2.6)
Lower respiratory tract infection	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (2.6)
Oral herpes	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	0	3 (3.6)	0	0	0	3 (3.6)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Skin infection	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Cystitis	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	3 (3.6)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Ear infection	0	3 (3.6)	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)
Diverticulitis	0	0	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Respiratory tract infection	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Tonsillitis	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Viral infection	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Dental fistula	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Gangrene	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Herpes simplex	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Herpes virus infection	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Infection	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Kidney infection	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Onychomycosis	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Tooth infection	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Campylobacter infection	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Fungal skin infection	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Gastric infection	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis norovirus	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Lung infection	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Mastoiditis	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Otitis media	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Staphylococcal bacteraemia	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib + Letrozole (N=83) Grade 1 n (%)	 Grade 2 n (%)	 Grade 3 n (%)	 Grade 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	 Total n (%)	Letrozole (N=77) Grade 1 n (%)	 Grade 2 n (%)	 Grade 3 n (%)	 Grade 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	 Total n (%)
Vaginitis bacterial	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Vulvitis	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Investigations	10 (12.0)	14 (16.9)	6 (7.2)	0	0	30 (36.1)	8 (10.4)	7 (9.1)	1 (1.3)	0	0	16 (20.8)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (3.6)	5 (6.0)	0	0	0	8 (9.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	3 (3.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	4 (4.8)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Aspartate aminotransferase increased	2 (2.4)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	6 (7.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Weight increased	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	3 (3.6)	5 (6.5)	1 (1.3)	0	0	0	6 (7.8)
Haemoglobin decreased	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	3 (3.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	3 (3.9)
Neutrophil count decreased	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	3 (3.6)	3 (3.6)	0	0	0	6 (7.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Blood creatinine increased	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0	4 (4.8)	3 (3.9)	2 (2.6)	0	0	0	5 (6.5)
Platelet count decreased	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	1 (1.2)	3 (3.6)	0	0	0	4 (4.8)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
White blood cell count decreased	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Body temperature increased	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Blood calcium decreased	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Red blood cell count decreased	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Blood phosphorus decreased	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Blood urea increased	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Blood uric acid increased	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Breath sounds abnormal	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Haematocrit decreased	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Blood cholesterol increased	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Fibrin D dimer increased	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Globulins increased	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hypophonesis	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (26.5)	11 (13.3)	3 (3.6)	5 (6.0)	0	41 (49.4)	10 (13.0)	8 (10.4)	2 (2.6)	0	0	20 (26.0)
Dyspnoea	8 (9.6)	4 (4.8)	3 (3.6)	0	0	15 (18.1)	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	6 (7.8)
Cough	8 (9.6)	4 (4.8)	0	0	0	12 (14.5)	7 (9.1)	1 (1.3)	0	0	0	8 (10.4)
Oropharyngeal pain	5 (6.0)	4 (4.8)	0	0	0	9 (10.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Epistaxis	9 (10.8)	0	0	0	0	9 (10.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Dyspnoea exertional	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)
Pulmonary embolism	0	0	0	5 (6.0)	0	5 (6.0)	0	0	0	0	0	0
Catarrh	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Dysphonia	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Asthma	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Nasal congestion	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Pleurisy	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Pneumonitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Apnoea	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Hydrothorax	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Obstructive airways disorder	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Pleural effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Productive cough	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract congestion	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Rhonchi	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Wheezing	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Atelectasis	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib + Letrozole (N=83)						Letrozole (N=77)					
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
Bronchitis chronic	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Nasal dryness	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Orthopnoea	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Pneumothorax	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Rales	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Sinus congestion	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Tracheal pain	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	28 (33.7)	8 (9.6)	1 (1.2)	0	0	37 (44.6)	15 (19.5)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	19 (24.7)
Alopecia	17 (20.5)	1 (1.2)	0	0	0	18 (21.7)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Rash	5 (6.0)	2 (2.4)	0	0	0	7 (8.4)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	0	4 (5.2)
Dry skin	6 (7.2)	0	0	0	0	6 (7.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	0	4 (5.2)
Pruritus	4 (4.8)	1 (1.2)	0	0	0	5 (6.0)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Erythema	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	3 (3.6)	3 (3.9)	0	0	0	0	3 (3.9)
Nail disorder	5 (6.0)	0	0	0	0	5 (6.0)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Hyperhidrosis	4 (4.8)	0	0	0	0	4 (4.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Petechiae	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Night sweats	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	3 (3.6)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Nail ridging	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Onychoclasis	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Pruritus generalised	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)
Dermatitis allergic	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Skin lesion	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Subcutaneous emphysema	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Blister	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Drug eruption	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Lichen sclerosus	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Nail pitting	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Onycholysis	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Pain of skin	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Rash pruritic	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Rash vesicular	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Skin warm	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Swelling face	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	22 (26.5)	15 (18.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	39 (47.0)	9 (11.7)	7 (9.1)	1 (1.3)	0	0	17 (22.1)
Headache	7 (8.4)	5 (6.0)	0	0	0	12 (14.5)	4 (5.2)	4 (5.2)	0	0	0	8 (10.4)
Dizziness	9 (10.8)	1 (1.2)	0	0	0	10 (12.0)	3 (3.9)	0	0	0	0	3 (3.9)
Neuropathy peripheral	7 (8.4)	2 (2.4)	0	0	0	9 (10.8)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	0	4 (5.2)
Dysgeusia	6 (7.2)	0	0	0	0	6 (7.2)	0	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Lethargy	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (2.6)
Memory impairment	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Somnolence	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Neuralgia	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)
Sciatica	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Vascular encephalopathy	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Ataxia	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Restless legs syndrome	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

	Palbociclib + Letrozole (N=83)						Letrozole (N=77)					
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
Sedation	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Brain stem infarction	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Burning sensation	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Dizziness postural	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Facial paralysis	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hemiparesis	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hypersomnia	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Myoclonus	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Presyncope	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Vascular disorders	21 (25.3)	7 (8.4)	0	0	0	28 (33.7)	9 (11.7)	7 (9.1)	1 (1.3)	0	0	17 (22.1)
Hot flush	17 (20.5)	2 (2.4)	0	0	0	19 (22.9)	9 (11.7)	2 (2.6)	0	0	0	11 (14.3)
Hypertension	1 (1.2)	5 (6.0)	0	0	0	6 (7.2)	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	5 (6.5)
Lymphoedema	4 (4.8)	0	0	0	0	4 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Superior vena cava syndrome	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Haematoma	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Flushing	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Haemorrhage	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hypotension	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Metabolism and nutrition disorders	20 (24.1)	5 (6.0)	3 (3.6)	0	0	28 (33.7)	10 (13.0)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	14 (18.2)
Decreased appetite	14 (16.9)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	17 (20.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0	0	0	5 (6.5)
Hyperuricaemia	3 (3.6)	0	0	0	0	3 (3.6)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Hypocalcaemia	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0	4 (4.8)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)
Hyperglycaemia	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Hypokalaemia	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Tetany	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus inadequate control	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Hypoalbuminaemia	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Appetite disorder	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Cachexia	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Dehydration	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hypermagnesaemia	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (9.6)	6 (7.2)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	18 (21.7)	3 (3.9)	6 (7.8)	3 (3.9)	0	0	12 (15.6)
Fall	5 (6.0)	2 (2.4)	0	0	0	7 (8.4)	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0	0	3 (3.9)
Limb injury	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Spinal compression fracture	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Upper limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	3 (3.9)
Laceration	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Arthropod bite	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Humerus fracture	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Neck injury	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Overdose	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Skin abrasion	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Stress fracture	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Wound	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Wound complication	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Chest injury	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Contusion	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Palbociclib + Letrozole (N=83)						Letrozole (N=77)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Excoriation	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Eye injury	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Fractured sacrum	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Head injury	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hip fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Limb fracture	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Periorbital haemorrhage	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Postoperative wound complication	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Rib fracture	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Road traffic accident	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Seroma	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Skin injury	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Thermal burn	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Wrist fracture	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	11 (13.3)	7 (8.4)	0	0	0	18 (21.7)	6 (7.8)	6 (7.8)	0	0	0	12 (15.6)
Insomnia	6 (7.2)	2 (2.4)	0	0	0	8 (9.6)	5 (6.5)	1 (1.3)	0	0	0	6 (7.8)
Depression	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0	4 (4.8)	2 (2.6)	3 (3.9)	0	0	0	5 (6.5)
Mood altered	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	0	4 (4.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Anxiety	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (3.9)	0	0	0	4 (5.2)
Sleep disorder	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	3 (3.6)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Depressed mood	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hallucination	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Post-traumatic stress disorder	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Renal and urinary disorders	6 (7.2)	3 (3.6)	3 (3.6)	0	0	12 (14.5)	6 (7.8)	1 (1.3)	0	0	0	7 (9.1)
Pollakiuria	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	0	4 (4.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Dysuria	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	0	4 (4.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)
Acute kidney injury	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Hydronephrosis	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Nephrolithiasis	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Urinary incontinence	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Urinary retention	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Haematuria	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Nephropathy	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Renal cyst	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Renal disorder	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Urethral obstruction	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Urine odour abnormal	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	13 (15.7)	3 (3.6)	0	0	0	16 (19.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	0	4 (5.2)
Visual impairment	3 (3.6)	0	0	0	0	3 (3.6)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Visual acuity reduced	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Eye irritation	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Eye swelling	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Lacrimation increased	3 (3.6)	0	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	3 (3.6)	0	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
Diplopia	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Eye pruritus	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Blindness	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Cataract	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Dry eye	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Eye pain	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Glaucoma	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Photophobia	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib + Letrozole (N=83)						Letrozole (N=77)					
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
Reproductive system and breast disorders	5 (6.0)	1 (1.2)	0	0	0	6 (7.2)	6 (7.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	8 (10.4)
Breast pain	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	4 (5.2)	0	0	0	0	4 (5.2)
Pelvic pain	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)
Breast discomfort	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Vaginal discharge	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Vulvovaginal pain	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Breast tenderness	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal burning sensation	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal rash	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	4 (4.8)	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	5 (6.5)
Atrial fibrillation	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Cardiac failure	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Coronary artery disease	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Cyanosis	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Metabolic cardiomyopathy	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Palpitations	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Angina pectoris	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Arrhythmia	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Tachycardia	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Immune system disorders	0	4 (4.8)	0	0	0	4 (4.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)
Allergic oedema	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Contrast media allergy	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Multiple allergies	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	4 (4.8)	2 (2.4)	0	0	0	6 (7.2)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Vertigo	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Ear pain	2 (2.4)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Hypoacusis	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Ear pruritus	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
External ear pain	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	3 (3.9)
Tumour pain	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Fallopian tube cancer	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Plasma cell myeloma	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
Tumour haemorrhage	0	0	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
Hepatobiliary disorders	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Hepatic pain	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Hyperbilirubinaemia	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Serious Adverse Events by SOC, PT
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83) n (%)	Letrozole (N=77) n (%)
Subjects with events	22 (26.5)	6 (7.8)
Infections and infestations	5 (6.0)	1 (1.3)
Gangrene	1 (1.2)	0
Campylobacter infection	1 (1.2)	0
Erysipelas	0	1 (1.3)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1 (1.2)	0
Influenza	1 (1.2)	0
Mastoiditis	1 (1.2)	0
Pneumonia	1 (1.2)	0
Staphylococcal bacteraemia	1 (1.2)	0
Upper respiratory tract infection	1 (1.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (7.2)	0
Osteonecrosis of jaw	1 (1.2)	0
Back pain	2 (2.4)	0
Intervertebral disc protrusion	2 (2.4)	0
Arthralgia	1 (1.2)	0
Bone pain	1 (1.2)	0
Gastrointestinal disorders	5 (6.0)	2 (2.6)
Abdominal pain	1 (1.2)	0
Colitis ischaemic	1 (1.2)	0
Diarrhoea	1 (1.2)	0
Gastritis	1 (1.2)	0
Gastrointestinal disorder	1 (1.2)	0
Ileus	0	1 (1.3)
Inguinal hernia	1 (1.2)	0
Oesophageal achalasia	0	1 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (6.0)	0
Pulmonary embolism	4 (4.8)	0
Dyspnoea	1 (1.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	2 (2.4)	2 (2.6)
Humerus fracture	1 (1.2)	0
Fractured sacrum	1 (1.2)	0
Hip fracture	0	1 (1.3)
Upper limb fracture	0	1 (1.3)
Renal and urinary disorders	3 (3.6)	0
Acute kidney injury	1 (1.2)	0
Nephrolithiasis	1 (1.2)	0
Renal disorder	1 (1.2)	0
Urethral obstruction	1 (1.2)	0
General disorders and administration site conditions	4 (4.8)	0
Asthenia	1 (1.2)	0
Chest pain	1 (1.2)	0
Disease progression	1 (1.2)	0
Pain	1 (1.2)	0
Investigations	1 (1.2)	0
Alanine aminotransferase increased	1 (1.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.2)	0
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Serious Adverse Events by SOC, PT
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83) n (%)	Letrozole (N=77) n (%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.2)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.2)	1 (1.3)
Fallopian tube cancer	1 (1.2)	0
Plasma cell myeloma	0	1 (1.3)
Cardiac disorders	0	1 (1.3)
Cardiac failure	0	1 (1.3)
Nervous system disorders	2 (2.4)	0
Brain stem infarction	1 (1.2)	0
Neuralgia	1 (1.2)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (1.3)
Subcutaneous emphysema	0	1 (1.3)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (1.3)
Anaemia	0	1 (1.3)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to death by SOC, PT
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83) n (%)	Letrozole (N=77) n (%)
Subjects with events	1 (1.2)	0
General disorders and administration site conditions	1 (1.2)	0
Disease progression	1 (1.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	72 (86.7)	10 (13.0)
	Number of censored subjects, n (%)	11 (13.3)	67 (87.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.5)	NE (13.9, NE)
	Median (95% CI)	0.9 (0.5, 1.4)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	3.7 (1.4, 8.2)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	13.12 (6.73, 25.59)	
	p-value [4]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	13.28 (6.81, 25.88)	
	p-value [4]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [5]	6.68 (3.72, 11.98)	
	p-value [5]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	43.85 (17.50, 109.90)	
	p-value [5]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.74 (0.63, 0.84)	
	p-value [5]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	29 (34.9)	4 (5.2)
	Number of censored subjects, n (%)	54 (65.1)	73 (94.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	8.4 (4.6, 16.5)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (20.5, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	6.04 (2.12, 17.22)	
	p-value [4]	0.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	6.08 (2.13, 17.30)	
	p-value [4]	0.0001	
	Relative Risk (95% CI) [5]	6.73 (2.48, 18.25)	
	p-value [5]	0.0002	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	9.80 (3.25, 29.53)	
	p-value [5]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.30 (0.18, 0.41)	
	p-value [5]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	36 (43.4)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	47 (56.6)	74 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	1.9 (0.5, 9.2)	NE (33.2, NE)
	Median (95% CI)	19.3 (10.2, NE)	NE (33.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	12.44 (3.82, 40.52)	
	p-value [4]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	12.29 (3.78, 39.96)	
	p-value [4]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [5]	11.13 (3.57, 34.68)	
	p-value [5]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	18.89 (5.50, 64.85)	
	p-value [5]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.39 (0.28, 0.51)	
	p-value [5]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	62 (74.7)	4 (5.2)
	Number of censored subjects, n (%)	21 (25.3)	73 (94.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.5)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	1.4 (0.7, 2.8)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	8.3 (3.7, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	23.91 (8.68, 65.90)	
	p-value [4]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	24.38 (8.85, 67.17)	
	p-value [4]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [5]	14.38 (5.49, 37.64)	
	p-value [5]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	53.88 (17.55, 165.39)	
	p-value [5]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.70 (0.59, 0.80)	
	p-value [5]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytopenia	Number of subjects with events, n (%)	16 (19.3)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	67 (80.7)	75 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	26.3 (14.4, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (29.0, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	5.66 (1.29, 24.88)	
	p-value [4]	0.0096	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	5.83 (1.33, 25.48)	
	p-value [4]	0.0081	
	Relative Risk (95% CI) [5]	7.42 (1.76, 31.23)	
	p-value [5]	0.0063	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	8.96 (1.99, 40.39)	
	p-value [5]	0.0043	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.17 (0.07, 0.26)	
	p-value [5]	0.0004	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	16 (19.3)	4 (5.2)
	Number of censored subjects, n (%)	67 (80.7)	73 (94.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (4.6, NE)	NE (34.3, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (34.3, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.60 (1.20, 10.79)	
	p-value [4]	0.0147	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.57 (1.19, 10.69)	
	p-value [4]	0.0153	
	Relative Risk (95% CI) [5]	3.71 (1.30, 10.61)	
	p-value [5]	0.0145	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	4.36 (1.39, 13.69)	
	p-value [5]	0.0117	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.14 (0.04, 0.24)	
	p-value [5]	0.0050	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	52 (62.7)	35 (45.5)
	Number of censored subjects, n (%)	31 (37.3)	42 (54.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (0.2, 1.8)	1.8 (0.9, 3.3)
	Median (95% CI)	7.2 (2.1, 12.0)	16.3 (3.7, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (15.7, NE)	NE (32.2, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.42 (0.92, 2.18)	
	p-value [4]	0.1091	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.41 (0.92, 2.17)	
	p-value [4]	0.1113	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.38 (1.03, 1.85)	
	p-value [5]	0.0335	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.01 (1.07, 3.79)	
	p-value [5]	0.0300	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.17 (0.02, 0.32)	
	p-value [5]	0.0269	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation	Number of subjects with events, n (%)	13 (15.7)	7 (9.1)
	Number of censored subjects, n (%)	70 (84.3)	70 (90.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	41.8 (18.9, 68.2)	NE (17.7, NE)
	Median (95% CI)	68.2 (41.8, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (68.2, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.05 (0.39, 2.82)	
	p-value [4]	0.9240	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.23 (0.48, 3.17)	
	p-value [4]	0.6684	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.72 (0.73, 4.09)	
	p-value [5]	0.2177	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.86 (0.70, 4.93)	
	p-value [5]	0.2142	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.07 (-0.04, 0.17)	
	p-value [5]	0.2030	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	18 (21.7)	9 (11.7)
	Number of censored subjects, n (%)	65 (78.3)	68 (88.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	24.9 (3.9, NE)	NE (11.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (48.7, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (48.7, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.71 (0.76, 3.82)	
	p-value [4]	0.1869	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.71 (0.76, 3.83)	
	p-value [4]	0.1863	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.86 (0.89, 3.88)	
	p-value [5]	0.1005	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.09 (0.88, 4.99)	
	p-value [5]	0.0960	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.10 (-0.01, 0.21)	
	p-value [5]	0.0858	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Number of subjects with events, n (%)	25 (30.1)	11 (14.3)
	Number of censored subjects, n (%)	58 (69.9)	66 (85.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	16.6 (1.4, 29.3)	32.2 (8.9, NE)
	Median (95% CI)	44.8 (29.3, NE)	NE (32.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (44.8, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.90 (0.93, 3.89)	
	p-value [4]	0.0759	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.98 (0.97, 4.03)	
	p-value [4]	0.0563	
	Relative Risk (95% CI) [5]	2.11 (1.11, 3.99)	
	p-value [5]	0.0219	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.59 (1.17, 5.71)	
	p-value [5]	0.0187	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.16 (0.03, 0.28)	
	p-value [5]	0.0137	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Stomatitis	Number of subjects with events, n (%)	10 (12.0)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	73 (88.0)	75 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (15.9, NE)	NE (30.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	4.16 (0.91, 19.07)	
	p-value [4]	0.0460	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	4.08 (0.89, 18.72)	
	p-value [4]	0.0497	
	Relative Risk (95% CI) [5]	4.64 (1.05, 20.50)	
	p-value [5]	0.0430	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	5.14 (1.09, 24.25)	
	p-value [5]	0.0388	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.09 (0.02, 0.17)	
	p-value [5]	0.0183	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	15 (18.1)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	68 (81.9)	74 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	44.8 (10.2, NE)	NE (23.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (44.8, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.00 (0.84, 10.68)	
	p-value [4]	0.0751	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.41 (0.98, 11.91)	
	p-value [4]	0.0413	
	Relative Risk (95% CI) [5]	4.64 (1.40, 15.40)	
	p-value [5]	0.0122	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	5.44 (1.51, 19.62)	
	p-value [5]	0.0096	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.14 (0.05, 0.24)	
	p-value [5]	0.0029	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	55 (66.3)	37 (48.1)
	Number of censored subjects, n (%)	28 (33.7)	40 (51.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.7 (0.5, 1.7)	2.0 (0.7, 5.5)
	Median (95% CI)	8.3 (2.3, 16.3)	16.0 (7.4, 34.3)
	75%-ile (95% CI)	25.4 (16.5, 46.1)	34.3 (28.7, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.39 (0.91, 2.12)	
	p-value [4]	0.1223	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.37 (0.90, 2.09)	
	p-value [4]	0.1392	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.38 (1.04, 1.82)	
	p-value [5]	0.0237	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.12 (1.12, 4.02)	
	p-value [5]	0.0207	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.18 (0.03, 0.33)	
	p-value [5]	0.0181	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	11 (13.3)	4 (5.2)
	Number of censored subjects, n (%)	72 (86.7)	73 (94.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (17.6, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.27 (0.72, 7.16)	
	p-value [4]	0.1517	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.18 (0.69, 6.87)	
	p-value [4]	0.1749	
	Relative Risk (95% CI) [5]	2.55 (0.85, 7.68)	
	p-value [5]	0.0956	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.79 (0.85, 9.16)	
	p-value [5]	0.0912	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.08 (-0.01, 0.17)	
	p-value [5]	0.0733	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	34 (41.0)	18 (23.4)
	Number of censored subjects, n (%)	49 (59.0)	59 (76.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	4.1 (0.7, 13.7)	20.1 (1.6, NE)
	Median (95% CI)	25.4 (15.8, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.65 (0.93, 2.93)	
	p-value [4]	0.0859	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.62 (0.91, 2.88)	
	p-value [4]	0.0943	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.75 (1.08, 2.83)	
	p-value [5]	0.0219	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.27 (1.15, 4.51)	
	p-value [5]	0.0188	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.18 (0.03, 0.32)	
	p-value [5]	0.0151	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Oedema peripheral	Number of subjects with events, n (%)	6 (7.2)	8 (10.4)
	Number of censored subjects, n (%)	77 (92.8)	69 (89.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (43.2, NE)	34.3 (13.1, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (34.3, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (35.1, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.45 (0.15, 1.40)	
	p-value [4]	0.1601	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.48 (0.16, 1.43)	
	p-value [4]	0.1784	
	Relative Risk (95% CI) [5]	0.70 (0.25, 1.91)	
	p-value [5]	0.4824	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	0.67 (0.22, 2.03)	
	p-value [5]	0.4818	
	Risk Difference (95% CI) [5]	-0.03 (-0.12, 0.06)	
	p-value [5]	0.4816	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	9 (10.8)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (89.2)	76 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	45.3 (26.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (45.3, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	5.11 (0.63, 41.21)	
	p-value [4]	0.0886	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	5.81 (0.73, 46.23)	
	p-value [4]	0.0599	
	Relative Risk (95% CI) [5]	8.35 (1.08, 64.38)	
	p-value [5]	0.0417	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	9.24 (1.14, 74.78)	
	p-value [5]	0.0371	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.10 (0.02, 0.17)	
	p-value [5]	0.0089	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	50 (60.2)	26 (33.8)
	Number of censored subjects, n (%)	33 (39.8)	51 (66.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	2.9 (1.8, 4.7)	5.2 (2.7, 9.8)
	Median (95% CI)	8.2 (4.9, 16.1)	29.2 (9.8, NE)
	75%-ile (95% CI)	34.5 (16.3, 55.7)	NE (29.2, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.65 (1.02, 2.68)	
	p-value [4]	0.0399	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.76 (1.09, 2.83)	
	p-value [4]	0.0192	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.78 (1.25, 2.55)	
	p-value [5]	0.0015	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.97 (1.56, 5.67)	
	p-value [5]	0.0009	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.26 (0.12, 0.41)	
	p-value [5]	0.0005	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Infections and infestations, PT: Influenza	Number of subjects with events, n (%)	9 (10.8)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (89.2)	76 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (19.5, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	6.41 (0.81, 50.85)	
	p-value [4]	0.0434	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	6.86 (0.87, 54.26)	
	p-value [4]	0.0343	
	Relative Risk (95% CI) [5]	8.35 (1.08, 64.38)	
	p-value [5]	0.0417	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	9.24 (1.14, 74.78)	
	p-value [5]	0.0371	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.10 (0.02, 0.17)	
	p-value [5]	0.0089	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Infections and infestations, PT: Nasopharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	12 (14.5)	7 (9.1)
	Number of censored subjects, n (%)	71 (85.5)	70 (90.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	45.3 (14.2, NE)	NE (14.3, NE)
	Median (95% CI)	NE (45.3, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.11 (0.43, 2.89)	
	p-value [4]	0.8310	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.20 (0.47, 3.07)	
	p-value [4]	0.7019	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.59 (0.66, 3.83)	
	p-value [5]	0.3009	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.69 (0.63, 4.54)	
	p-value [5]	0.2983	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.05 (-0.05, 0.15)	
	p-value [5]	0.2891	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Infections and infestations, PT: Upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	12 (14.5)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	71 (85.5)	75 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	38.1 (17.7, NE)	NE (23.2, NE)
	Median (95% CI)	58.1 (38.1, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (58.1, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.80 (0.84, 17.11)	
	p-value [4]	0.0621	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.96 (0.88, 17.79)	
	p-value [4]	0.0523	
	Relative Risk (95% CI) [5]	5.57 (1.29, 24.08)	
	p-value [5]	0.0216	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	6.34 (1.37, 29.32)	
	p-value [5]	0.0181	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.12 (0.04, 0.20)	
	p-value [5]	0.0054	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Infections and infestations, PT: Urinary tract infection	Number of subjects with events, n (%)	9 (10.8)	4 (5.2)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (89.2)	73 (94.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	47.7 (25.6, NE)	NE (31.1, NE)
	Median (95% CI)	68.7 (47.7, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (68.7, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.13 (0.33, 3.91)	
	p-value [4]	0.8487	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.37 (0.41, 4.59)	
	p-value [4]	0.6094	
	Relative Risk (95% CI) [5]	2.09 (0.67, 6.50)	
	p-value [5]	0.2043	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.22 (0.65, 7.53)	
	p-value [5]	0.2007	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.06 (-0.03, 0.14)	
	p-value [5]	0.1836	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	18 (21.7)	12 (15.6)
	Number of censored subjects, n (%)	65 (78.3)	65 (84.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	25.6 (14.7, 43.1)	27.6 (8.3, NE)
	Median (95% CI)	48.1 (29.7, NE)	NE (32.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (48.1, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.93 (0.43, 1.99)	
	p-value [4]	0.8494	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.96 (0.46, 2.02)	
	p-value [4]	0.9142	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.39 (0.72, 2.70)	
	p-value [5]	0.3274	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.50 (0.67, 3.36)	
	p-value [5]	0.3249	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.06 (-0.06, 0.18)	
	p-value [5]	0.3193	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	30 (36.1)	16 (20.8)
	Number of censored subjects, n (%)	53 (63.9)	61 (79.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	4.8 (1.9, 19.6)	15.7 (6.5, 21.2)
	Median (95% CI)	58.6 (22.3, NE)	47.0 (19.3, 47.0)
	75%-ile (95% CI)	NE (58.6, NE)	47.0 (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.43 (0.77, 2.65)	
	p-value [4]	0.2616	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.39 (0.75, 2.58)	
	p-value [4]	0.3040	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.74 (1.03, 2.93)	
	p-value [5]	0.0375	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.16 (1.06, 4.39)	
	p-value [5]	0.0336	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.15 (0.02, 0.29)	
	p-value [5]	0.0285	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	28 (33.7)	14 (18.2)
	Number of censored subjects, n (%)	55 (66.3)	63 (81.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	13.0 (3.3, 25.6)	18.5 (6.4, NE)
	Median (95% CI)	67.0 (25.6, NE)	NE (23.8, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (67.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.32 (0.68, 2.56)	
	p-value [4]	0.4103	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.37 (0.71, 2.63)	
	p-value [4]	0.3510	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.86 (1.06, 3.25)	
	p-value [5]	0.0310	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.29 (1.10, 4.78)	
	p-value [5]	0.0274	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.16 (0.02, 0.29)	
	p-value [5]	0.0222	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Decreased appetite	Number of subjects with events, n (%)	17 (20.5)	5 (6.5)
	Number of censored subjects, n (%)	66 (79.5)	72 (93.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	30.6 (11.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (43.8, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.17 (0.78, 6.04)	
	p-value [4]	0.1284	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.39 (0.87, 6.54)	
	p-value [4]	0.0813	
	Relative Risk (95% CI) [5]	3.15 (1.22, 8.14)	
	p-value [5]	0.0175	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	3.71 (1.30, 10.62)	
	p-value [5]	0.0146	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.14 (0.04, 0.24)	
	p-value [5]	0.0077	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	53 (63.9)	38 (49.4)
	Number of censored subjects, n (%)	30 (36.1)	39 (50.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	1.9 (0.9, 2.8)	1.8 (0.5, 4.7)
	Median (95% CI)	12.3 (5.5, 17.6)	14.8 (4.8, 19.3)
	75%-ile (95% CI)	23.8 (17.6, 47.6)	25.8 (16.3, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.08 (0.71, 1.66)	
	p-value [4]	0.7139	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.05 (0.69, 1.60)	
	p-value [4]	0.8154	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.29 (0.98, 1.71)	
	p-value [5]	0.0695	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.81 (0.96, 3.41)	
	p-value [5]	0.0652	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.15 (-0.01, 0.30)	
	p-value [5]	0.0617	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	Number of subjects with events, n (%)	22 (26.5)	14 (18.2)
	Number of censored subjects, n (%)	61 (73.5)	63 (81.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	16.9 (7.1, 34.4)	19.3 (6.2, NE)
	Median (95% CI)	65.5 (23.8, NE)	NE (19.3, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (65.5, NE)	NE (34.0, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.10 (0.55, 2.19)	
	p-value [4]	0.7830	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.06 (0.54, 2.11)	
	p-value [4]	0.8635	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.46 (0.80, 2.64)	
	p-value [5]	0.2136	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.62 (0.76, 3.46)	
	p-value [5]	0.2099	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.08 (-0.04, 0.21)	
	p-value [5]	0.2032	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Number of subjects with events, n (%)	17 (20.5)	12 (15.6)
	Number of censored subjects, n (%)	66 (79.5)	65 (84.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	24.5 (16.6, 48.3)	25.8 (13.7, NE)
	Median (95% CI)	48.3 (29.0, NE)	NE (25.8, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (48.3, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.84 (0.39, 1.82)	
	p-value [4]	0.6630	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.90 (0.43, 1.90)	
	p-value [4]	0.7846	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.31 (0.67, 2.57)	
	p-value [5]	0.4246	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.40 (0.62, 3.15)	
	p-value [5]	0.4229	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.05 (-0.07, 0.17)	
	p-value [5]	0.4189	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	10 (12.0)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	73 (88.0)	74 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (25.8, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.88 (0.79, 10.51)	
	p-value [4]	0.0928	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.92 (0.80, 10.66)	
	p-value [4]	0.0887	
	Relative Risk (95% CI) [5]	3.09 (0.88, 10.82)	
	p-value [5]	0.0773	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	3.38 (0.89, 12.78)	
	p-value [5]	0.0728	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.08 (-0.00, 0.16)	
	p-value [5]	0.0522	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal pain	Number of subjects with events, n (%)	9 (10.8)	5 (6.5)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (89.2)	72 (93.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (18.9, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.23 (0.40, 3.73)	
	p-value [4]	0.7170	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.28 (0.42, 3.83)	
	p-value [4]	0.6637	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.67 (0.59, 4.76)	
	p-value [5]	0.3377	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.75 (0.56, 5.48)	
	p-value [5]	0.3355	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.04 (-0.04, 0.13)	
	p-value [5]	0.3250	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in extremity	Number of subjects with events, n (%)	9 (10.8)	7 (9.1)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (89.2)	70 (90.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	67.5 (29.0, NE)	32.3 (15.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (67.5, NE)	NE (32.3, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (67.5, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.90 (0.33, 2.50)	
	p-value [4]	0.8437	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.90 (0.32, 2.49)	
	p-value [4]	0.8355	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.19 (0.47, 3.05)	
	p-value [5]	0.7126	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.22 (0.43, 3.44)	
	p-value [5]	0.7123	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.02 (-0.08, 0.11)	
	p-value [5]	0.7111	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	39 (47.0)	17 (22.1)
	Number of censored subjects, n (%)	44 (53.0)	60 (77.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	4.2 (0.9, 7.9)	9.8 (5.9, NE)
	Median (95% CI)	24.2 (9.5, NE)	NE (26.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (30.8, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.89 (1.06, 3.36)	
	p-value [4]	0.0280	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.98 (1.12, 3.50)	
	p-value [4]	0.0171	
	Relative Risk (95% CI) [5]	2.13 (1.32, 3.43)	
	p-value [5]	0.0019	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	3.13 (1.57, 6.24)	
	p-value [5]	0.0012	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.25 (0.11, 0.39)	
	p-value [5]	0.0006	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	10 (12.0)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	73 (88.0)	74 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	56.4 (24.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (56.4, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.16 (0.57, 8.09)	
	p-value [4]	0.2443	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.38 (0.65, 8.73)	
	p-value [4]	0.1769	
	Relative Risk (95% CI) [5]	3.09 (0.88, 10.82)	
	p-value [5]	0.0773	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	3.38 (0.89, 12.78)	
	p-value [5]	0.0728	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.08 (-0.00, 0.16)	
	p-value [5]	0.0522	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	Number of subjects with events, n (%)	12 (14.5)	8 (10.4)
	Number of censored subjects, n (%)	71 (85.5)	69 (89.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (25.8, NE)	NE (11.3, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.05 (0.42, 2.58)	
	p-value [4]	0.9227	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.08 (0.44, 2.67)	
	p-value [4]	0.8601	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.39 (0.60, 3.22)	
	p-value [5]	0.4402	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.46 (0.56, 3.78)	
	p-value [5]	0.4387	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.04 (-0.06, 0.14)	
	p-value [5]	0.4336	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Nervous system disorders, PT: Neuropathy peripheral	Number of subjects with events, n (%)	9 (10.8)	4 (5.2)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (89.2)	73 (94.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (30.2, NE)	NE (18.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.40 (0.43, 4.63)	
	p-value [4]	0.5757	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.52 (0.47, 4.98)	
	p-value [4]	0.4835	
	Relative Risk (95% CI) [5]	2.09 (0.67, 6.50)	
	p-value [5]	0.2043	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.22 (0.65, 7.53)	
	p-value [5]	0.2007	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.06 (-0.03, 0.14)	
	p-value [5]	0.1836	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	18 (21.7)	12 (15.6)
	Number of censored subjects, n (%)	65 (78.3)	65 (84.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	35.2 (7.4, NE)	23.5 (10.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (35.2, NE)	NE (23.5, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.02 (0.48, 2.16)	
	p-value [4]	0.9661	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.08 (0.51, 2.25)	
	p-value [4]	0.8473	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.39 (0.72, 2.70)	
	p-value [5]	0.3274	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.50 (0.67, 3.36)	
	p-value [5]	0.3249	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.06 (-0.06, 0.18)	
	p-value [5]	0.3193	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	12 (14.5)	7 (9.1)
	Number of censored subjects, n (%)	71 (85.5)	70 (90.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	43.6 (21.2, NE)	NE (25.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (43.6, NE)	NE (25.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.05 (0.40, 2.76)	
	p-value [4]	0.9218	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.15 (0.45, 2.96)	
	p-value [4]	0.7710	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.59 (0.66, 3.83)	
	p-value [5]	0.3009	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.69 (0.63, 4.54)	
	p-value [5]	0.2983	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.05 (-0.05, 0.15)	
	p-value [5]	0.2891	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Number of subjects with events, n (%)	6 (7.2)	8 (10.4)
	Number of censored subjects, n (%)	77 (92.8)	69 (89.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (29.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.54 (0.18, 1.56)	
	p-value [4]	0.2463	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.57 (0.20, 1.64)	
	p-value [4]	0.2896	
	Relative Risk (95% CI) [5]	0.70 (0.25, 1.91)	
	p-value [5]	0.4824	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	0.67 (0.22, 2.03)	
	p-value [5]	0.4818	
	Risk Difference (95% CI) [5]	-0.03 (-0.12, 0.06)	
	p-value [5]	0.4816	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	41 (49.4)	20 (26.0)
	Number of censored subjects, n (%)	42 (50.6)	57 (74.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	3.2 (1.4, 5.3)	10.2 (4.6, 23.1)
	Median (95% CI)	19.1 (6.3, 58.0)	31.9 (18.5, NE)
	75%-ile (95% CI)	58.0 (46.2, NE)	NE (31.9, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.85 (1.08, 3.18)	
	p-value [4]	0.0234	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.87 (1.09, 3.20)	
	p-value [4]	0.0204	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.90 (1.23, 2.94)	
	p-value [5]	0.0038	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.78 (1.43, 5.42)	
	p-value [5]	0.0026	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.23 (0.09, 0.38)	
	p-value [5]	0.0016	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	Number of subjects with events, n (%)	12 (14.5)	8 (10.4)
	Number of censored subjects, n (%)	71 (85.5)	69 (89.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	33.8 (14.3, NE)	23.1 (10.2, NE)
	Median (95% CI)	61.5 (33.8, NE)	NE (23.1, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (61.5, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.90 (0.36, 2.25)	
	p-value [4]	0.8145	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.98 (0.40, 2.43)	
	p-value [4]	0.9709	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.39 (0.60, 3.22)	
	p-value [5]	0.4402	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.46 (0.56, 3.78)	
	p-value [5]	0.4387	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.04 (-0.06, 0.14)	
	p-value [5]	0.4336	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	15 (18.1)	6 (7.8)
	Number of censored subjects, n (%)	68 (81.9)	71 (92.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	46.2 (15.8, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (46.2, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.01 (0.77, 5.24)	
	p-value [4]	0.1461	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.04 (0.79, 5.29)	
	p-value [4]	0.1348	
	Relative Risk (95% CI) [5]	2.32 (0.95, 5.67)	
	p-value [5]	0.0653	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.61 (0.96, 7.12)	
	p-value [5]	0.0609	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.10 (0.00, 0.20)	
	p-value [5]	0.0486	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Epistaxis	Number of subjects with events, n (%)	9 (10.8)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (89.2)	76 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (26.2, NE)	NE (17.5, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	7.04 (0.89, 55.91)	
	p-value [4]	0.0319	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	6.89 (0.87, 54.68)	
	p-value [4]	0.0341	
	Relative Risk (95% CI) [5]	8.35 (1.08, 64.38)	
	p-value [5]	0.0417	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	9.24 (1.14, 74.78)	
	p-value [5]	0.0371	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.10 (0.02, 0.17)	
	p-value [5]	0.0089	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain	Number of subjects with events, n (%)	9 (10.8)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (89.2)	76 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	58.0 (25.0, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (58.0, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (58.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	6.10 (0.76, 48.96)	
	p-value [4]	0.0526	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	6.68 (0.84, 52.96)	
	p-value [4]	0.0379	
	Relative Risk (95% CI) [5]	8.35 (1.08, 64.38)	
	p-value [5]	0.0417	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	9.24 (1.14, 74.78)	
	p-value [5]	0.0371	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.10 (0.02, 0.17)	
	p-value [5]	0.0089	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	37 (44.6)	19 (24.7)
	Number of censored subjects, n (%)	46 (55.4)	58 (75.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	2.8 (0.9, 4.4)	8.6 (3.7, 23.2)
	Median (95% CI)	NE (5.7, NE)	NE (21.4, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.74 (1.00, 3.03)	
	p-value [4]	0.0482	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.77 (1.02, 3.08)	
	p-value [4]	0.0408	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.81 (1.14, 2.86)	
	p-value [5]	0.0114	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.46 (1.25, 4.82)	
	p-value [5]	0.0091	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.20 (0.06, 0.34)	
	p-value [5]	0.0067	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Alopecia	Number of subjects with events, n (%)	18 (21.7)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	65 (78.3)	75 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	15.9 (4.1, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	8.13 (1.88, 35.06)	
	p-value [4]	0.0008	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	8.14 (1.89, 35.12)	
	p-value [4]	0.0008	
	Relative Risk (95% CI) [5]	8.35 (2.00, 34.81)	
	p-value [5]	0.0036	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	10.38 (2.32, 46.45)	
	p-value [5]	0.0022	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.19 (0.10, 0.29)	
	p-value [5]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	28 (33.7)	17 (22.1)
	Number of censored subjects, n (%)	55 (66.3)	60 (77.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	5.6 (3.7, 27.9)	14.5 (1.7, NE)
	Median (95% CI)	54.3 (27.9, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (54.3, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.28 (0.70, 2.36)	
	p-value [4]	0.4259	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.29 (0.70, 2.38)	
	p-value [4]	0.4076	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.53 (0.91, 2.56)	
	p-value [5]	0.1078	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.80 (0.89, 3.64)	
	p-value [5]	0.1033	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.12 (-0.02, 0.25)	
	p-value [5]	0.0968	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Vascular disorders, PT: Hot flush	Number of subjects with events, n (%)	19 (22.9)	11 (14.3)
	Number of censored subjects, n (%)	64 (77.1)	66 (85.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	23.5 (4.0, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (39.4, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.41 (0.67, 2.99)	
	p-value [4]	0.3662	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.45 (0.69, 3.07)	
	p-value [4]	0.3278	
	Relative Risk (95% CI) [5]	1.60 (0.82, 3.15)	
	p-value [5]	0.1708	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	1.78 (0.79, 4.04)	
	p-value [5]	0.1667	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.09 (-0.03, 0.21)	
	p-value [5]	0.1581	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	5 (6.0)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	78 (94.0)	75 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (67.4, NE)	NE (23.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (67.4, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.60 (0.29, 8.86)	
	p-value [4]	0.5871	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.56 (0.28, 8.62)	
	p-value [4]	0.6047	
	Relative Risk (95% CI) [5]	2.32 (0.46, 11.61)	
	p-value [5]	0.3058	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.40 (0.45, 12.77)	
	p-value [5]	0.3034	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.03 (-0.03, 0.10)	
	p-value [5]	0.2811	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	5 (6.0)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	78 (94.0)	76 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (30.8, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.22 (0.37, 27.97)	
	p-value [4]	0.2637	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.54 (0.41, 30.54)	
	p-value [4]	0.2202	
	Relative Risk (95% CI) [5]	4.64 (0.55, 38.82)	
	p-value [5]	0.1569	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	4.87 (0.56, 42.67)	
	p-value [5]	0.1527	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.05 (-0.01, 0.10)	
	p-value [5]	0.1048	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	6 (7.2)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	77 (92.8)	77 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	68.0 (45.9, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (45.9, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (68.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
	p-value [4]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
	p-value [4]		
	Relative Risk (95% CI) [5]	12.07 (0.69, 210.76)	
	p-value [5]	0.0878	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	13.00 (0.72, 234.76)	
	p-value [5]	0.0823	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.07 (0.02, 0.13)	
	p-value [5]	0.0110	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	5 (6.0)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	78 (94.0)	77 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	46.2 (43.3, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (46.2, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
	p-value [4]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
	p-value [4]		
	Relative Risk (95% CI) [5]	10.21 (0.57, 181.71)	
	p-value [5]	0.1136	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	10.86 (0.59, 199.76)	
	p-value [5]	0.1084	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.06 (0.01, 0.11)	
	p-value [5]	0.0211	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	54 (65.1)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	29 (34.9)	74 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.7 (0.5, 1.0)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	1.9 (1.4, 7.4)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	61.1 (13.9, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	24.25 (7.57, 77.70)	
	p-value [4]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	24.49 (7.65, 78.42)	
	p-value [4]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [5]	16.70 (5.45, 51.20)	
	p-value [5]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	45.93 (13.30, 158.62)	
	p-value [5]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.61 (0.50, 0.72)	
	p-value [5]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	5 (6.0)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	78 (94.0)	76 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.85 (0.44, 33.36)	
	p-value [4]	0.1887	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.78 (0.44, 32.67)	
	p-value [4]	0.1946	
	Relative Risk (95% CI) [5]	4.64 (0.55, 38.82)	
	p-value [5]	0.1569	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	4.87 (0.56, 42.67)	
	p-value [5]	0.1527	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.05 (-0.01, 0.10)	
	p-value [5]	0.1048	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	15 (18.1)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	68 (81.9)	77 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (12.9, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
	p-value [4]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
	p-value [4]		
	Relative Risk (95% CI) [5]	28.79 (1.75, 473.01)	
	p-value [5]	0.0186	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	35.07 (2.06, 597.22)	
	p-value [5]	0.0139	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.18 (0.10, 0.26)	
	p-value [5]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	49 (59.0)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	34 (41.0)	76 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.9 (0.5, 1.0)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	3.7 (1.4, 24.8)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	61.1 (24.8, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	62.68 (8.66, 453.89)	
	p-value [4]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	62.89 (8.69, 455.37)	
	p-value [4]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [5]	45.46 (6.43, 321.25)	
	p-value [5]	0.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	109.53 (14.52, 826.28)	
	p-value [5]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.58 (0.47, 0.69)	
	p-value [5]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	11 (13.3)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	72 (86.7)	75 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	67.4 (17.5, NE)	NE (23.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (67.4, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.79 (0.82, 17.48)	
	p-value [4]	0.0664	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.82 (0.83, 17.54)	
	p-value [4]	0.0638	
	Relative Risk (95% CI) [5]	5.10 (1.17, 22.29)	
	p-value [5]	0.0303	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	5.73 (1.23, 26.75)	
	p-value [5]	0.0264	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.11 (0.03, 0.19)	
	p-value [5]	0.0101	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	10 (12.0)	4 (5.2)
	Number of censored subjects, n (%)	73 (88.0)	73 (94.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (17.6, NE)	NE (23.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.81 (0.56, 5.82)	
	p-value [4]	0.3118	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.78 (0.56, 5.73)	
	p-value [4]	0.3243	
	Relative Risk (95% CI) [5]	2.32 (0.76, 7.09)	
	p-value [5]	0.1400	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	2.50 (0.75, 8.33)	
	p-value [5]	0.1358	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.07 (-0.02, 0.15)	
	p-value [5]	0.1174	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	6 (7.2)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	77 (92.8)	76 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (25.4, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	4.04 (0.48, 34.00)	
	p-value [4]	0.1654	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	4.10 (0.49, 34.22)	
	p-value [4]	0.1585	
	Relative Risk (95% CI) [5]	5.57 (0.69, 45.19)	
	p-value [5]	0.1081	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	5.92 (0.70, 50.36)	
	p-value [5]	0.1034	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.06 (-0.00, 0.12)	
	p-value [5]	0.0575	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	6 (7.2)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	77 (92.8)	77 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	68.7 (30.8, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (68.7, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (68.7, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
	p-value [4]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
	p-value [4]		
	Relative Risk (95% CI) [5]	12.07 (0.69, 210.76)	
	p-value [5]	0.0878	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	13.00 (0.72, 234.76)	
	p-value [5]	0.0823	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.07 (0.02, 0.13)	
	p-value [5]	0.0110	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	6 (7.2)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	77 (92.8)	76 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	68.9 (68.9, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (68.9, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (68.9, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.87 (0.45, 33.44)	
	p-value [4]	0.1856	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	3.97 (0.46, 34.24)	
	p-value [4]	0.1762	
	Relative Risk (95% CI) [5]	5.57 (0.69, 45.19)	
	p-value [5]	0.1081	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	5.92 (0.70, 50.36)	
	p-value [5]	0.1034	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.06 (-0.00, 0.12)	
	p-value [5]	0.0575	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	14 (16.9)	4 (5.2)
	Number of censored subjects, n (%)	69 (83.1)	73 (94.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	36.0 (17.4, 68.3)	NE (15.6, NE)
	Median (95% CI)	68.3 (41.8, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (68.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.07 (0.66, 6.53)	
	p-value [4]	0.2030	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.85 (0.59, 5.80)	
	p-value [4]	0.2856	
	Relative Risk (95% CI) [5]	3.25 (1.12, 9.44)	
	p-value [5]	0.0305	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	3.70 (1.16, 11.80)	
	p-value [5]	0.0268	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.12 (0.02, 0.21)	
	p-value [5]	0.0156	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	8 (9.6)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	75 (90.4)	75 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	46.2 (26.0, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (46.2, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.18 (0.43, 10.95)	
	p-value [4]	0.3321	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	2.57 (0.53, 12.42)	
	p-value [4]	0.2230	
	Relative Risk (95% CI) [5]	3.71 (0.81, 16.94)	
	p-value [5]	0.0905	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	4.00 (0.82, 19.46)	
	p-value [5]	0.0859	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.07 (-0.00, 0.14)	
	p-value [5]	0.0578	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83)	Letrozole (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pulmonary embolism	Number of subjects with events, n (%)	5 (6.0)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	78 (94.0)	77 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (43.3, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis [2]		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
	p-value [4]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [3]	NE	
	p-value [4]		
	Relative Risk (95% CI) [5]	10.21 (0.57, 181.71)	
	p-value [5]	0.1136	
	Odds Ratio (95% CI) [5]	10.86 (0.59, 199.76)	
	p-value [5]	0.1084	
	Risk Difference (95% CI) [5]	0.06 (0.01, 0.11)	
	p-value [5]	0.0211	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Stratified by PART.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo by SOC, PT
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83) n (%)	Letrozole (N=77) n (%)
Subjects with events	14 (16.9)	0
Blood and lymphatic system disorders	5 (6.0)	0
Neutropenia	5 (6.0)	0
General disorders and administration site conditions	4 (4.8)	0
Fatigue	2 (2.4)	0
Asthenia	1 (1.2)	0
Disease progression	1 (1.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (2.4)	0
Spinal pain	1 (1.2)	0
Intervertebral disc protrusion	1 (1.2)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.2)	0
Fallopian tube cancer	1 (1.2)	0
Gastrointestinal disorders	1 (1.2)	0
Colitis ischaemic	1 (1.2)	0
Investigations	1 (1.2)	0
Weight decreased	1 (1.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.2)	0
Pulmonary embolism	1 (1.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole by SOC, PT
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83) n (%)	Letrozole (N=77) n (%)
Subjects with events	14 (16.9)	2 (2.6)
Blood and lymphatic system disorders	5 (6.0)	0
Neutropenia	5 (6.0)	0
General disorders and administration site conditions	4 (4.8)	0
Fatigue	2 (2.4)	0
Asthenia	1 (1.2)	0
Disease progression	1 (1.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (2.4)	1 (1.3)
Spinal pain	1 (1.2)	0
Arthralgia	0	1 (1.3)
Intervertebral disc protrusion	1 (1.2)	0
Gastrointestinal disorders	1 (1.2)	1 (1.3)
Colitis ischaemic	1 (1.2)	0
Nausea	0	1 (1.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.2)	0
Fallopian tube cancer	1 (1.2)	0
Investigations	1 (1.2)	0
Weight decreased	1 (1.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.2)	0
Pulmonary embolism	1 (1.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC, PT
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=83) n (%)	Letrozole (N=77) n (%)
Subjects with events	14 (16.9)	2 (2.6)
Blood and lymphatic system disorders	5 (6.0)	0
Neutropenia	5 (6.0)	0
General disorders and administration site conditions	4 (4.8)	0
Fatigue	2 (2.4)	0
Asthenia	1 (1.2)	0
Disease progression	1 (1.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (2.4)	1 (1.3)
Spinal pain	1 (1.2)	0
Arthralgia	0	1 (1.3)
Intervertebral disc protrusion	1 (1.2)	0
Gastrointestinal disorders	1 (1.2)	1 (1.3)
Colitis ischaemic	1 (1.2)	0
Nausea	0	1 (1.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.2)	0
Fallopian tube cancer	1 (1.2)	0
Investigations	1 (1.2)	0
Weight decreased	1 (1.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.2)	0
Pulmonary embolism	1 (1.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v20.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 14OCT2020

Anhang 4-G 1.11.48: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	342 (77.0)	34 (15.3)
	Number of censored subjects, n (%)	102 (23.0)	188 (84.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	45.0 (23.5, NE)
	Median (95% CI)	1.0 (0.9, 1.0)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	16.6 (11.1, 29.5)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	8.38 (5.89, 11.94)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	8.41 (5.91, 11.98)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.03 (3.68, 6.88)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	18.54 (12.10, 28.41)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.62 (0.56, 0.68)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	121 (27.3)	23 (10.4)
	Number of censored subjects, n (%)	323 (72.7)	199 (89.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	20.9 (14.8, 34.7)	NE (34.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (84.7, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.36 (1.51, 3.69)	
	p-value [3]	0.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.36 (1.51, 3.69)	
	p-value [3]	0.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.63 (1.74, 3.99)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.24 (2.01, 5.24)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.17 (0.11, 0.23)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Febrile neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	10.52 (0.62, 178.77)	
	p-value [4]	0.1034	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	10.75 (0.63, 184.36)	
	p-value [4]	0.1014	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.0014	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	115 (25.9)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	329 (74.1)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	20.8 (5.3, 66.7)	NE (57.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	30.49 (7.54, 123.30)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	30.49 (7.54, 123.29)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	28.75 (7.17, 115.26)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	38.45 (9.40, 157.22)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.25 (0.21, 0.29)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	308 (69.4)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	136 (30.6)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	1.0 (1.0, 2.8)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	35.0 (23.0, 74.5)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	30.58 (15.15, 61.73)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	30.59 (15.15, 61.75)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	19.25 (9.72, 38.12)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	60.58 (29.08, 126.22)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.66 (0.61, 0.71)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytopenia	Number of subjects with events, n (%)	63 (14.2)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	381 (85.8)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (37.8, NE)	NE (83.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (83.7, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.76 (2.46, 18.58)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.77 (2.46, 18.62)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	7.88 (2.90, 21.36)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	9.01 (3.24, 25.10)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.12 (0.09, 0.16)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	73 (16.4)	26 (11.7)
	Number of censored subjects, n (%)	371 (83.6)	196 (88.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	89.1 (39.6, NE)	56.6 (33.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.74, 1.83)	
	p-value [3]	0.5090	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.74, 1.82)	
	p-value [3]	0.5130	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.40 (0.92, 2.13)	
	p-value [4]	0.1114	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.48 (0.92, 2.40)	
	p-value [4]	0.1074	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (-0.01, 0.10)	
	p-value [4]	0.0894	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Cardiac disorders, PT: Atrial fibrillation	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.12 (0.31, 4.11)	
	p-value [3]	0.8643	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.30, 4.00)	
	p-value [3]	0.8987	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.46, 6.00)	
	p-value [4]	0.4341	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.46, 6.17)	
	p-value [4]	0.4332	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Cardiac disorders, PT: Palpitations	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.71 (0.30, 1.71)	
	p-value [3]	0.4486	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.71 (0.30, 1.71)	
	p-value [3]	0.4476	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.88 (0.37, 2.05)	
	p-value [4]	0.7591	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.87 (0.36, 2.11)	
	p-value [4]	0.7593	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.03, 0.02)	
	p-value [4]	0.7641	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Cardiac disorders, PT: Sinus tachycardia	Number of subjects with events, n (%)	11 (2.5)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	433 (97.5)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (73.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (73.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.53 (0.42, 5.54)	
	p-value [3]	0.5109	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.55 (0.43, 5.59)	
	p-value [3]	0.5010	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.83 (0.52, 6.50)	
	p-value [4]	0.3482	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.85 (0.51, 6.72)	
	p-value [4]	0.3469	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2925	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Cardiac disorders, PT: Tachycardia	Number of subjects with events, n (%)	16 (3.6)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	428 (96.4)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.54 (0.51, 4.63)	
	p-value [3]	0.4412	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.56 (0.52, 4.68)	
	p-value [3]	0.4273	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.00 (0.68, 5.91)	
	p-value [4]	0.2100	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.04 (0.67, 6.17)	
	p-value [4]	0.2080	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.1517	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Ear and labyrinth disorders	Number of subjects with events, n (%)	37 (8.3)	19 (8.6)
	Number of censored subjects, n (%)	407 (91.7)	203 (91.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	80.9 (67.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.70 (0.40, 1.22)	
	p-value [3]	0.2033	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.69 (0.39, 1.21)	
	p-value [3]	0.1953	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.97 (0.57, 1.65)	
	p-value [4]	0.9213	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.97 (0.54, 1.73)	
	p-value [4]	0.9214	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.05, 0.04)	
	p-value [4]	0.9217	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Ear and labyrinth disorders, PT: Ear pain	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.31, 4.22)	
	p-value [3]	0.8401	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.31, 4.24)	
	p-value [3]	0.8316	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.46, 6.00)	
	p-value [4]	0.4341	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.46, 6.17)	
	p-value [4]	0.4332	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Ear and labyrinth disorders, PT: Vertigo	Number of subjects with events, n (%)	16 (3.6)	11 (5.0)
	Number of censored subjects, n (%)	428 (96.4)	211 (95.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.53 (0.24, 1.16)	
	p-value [3]	0.1056	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.53 (0.24, 1.15)	
	p-value [3]	0.1022	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.73 (0.34, 1.54)	
	p-value [4]	0.4056	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.72 (0.33, 1.57)	
	p-value [4]	0.4064	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.05, 0.02)	
	p-value [4]	0.4278	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	124 (27.9)	37 (16.7)
	Number of censored subjects, n (%)	320 (72.1)	185 (83.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	19.1 (14.8, 26.3)	40.7 (25.8, 90.5)
	Median (95% CI)	NE (51.8, NE)	90.5 (73.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (90.5, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.47 (1.02, 2.12)	
	p-value [3]	0.0386	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.48 (1.02, 2.13)	
	p-value [3]	0.0364	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.68 (1.20, 2.33)	
	p-value [4]	0.0022	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.94 (1.29, 2.92)	
	p-value [4]	0.0015	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.11 (0.05, 0.18)	
	p-value [4]	0.0006	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Eye disorders, PT: Cataract	Number of subjects with events, n (%)	27 (6.1)	6 (2.7)
	Number of censored subjects, n (%)	417 (93.9)	216 (97.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (89.1, NE)	90.5 (52.1, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (90.5, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.56, 3.38)	
	p-value [3]	0.4781	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.39 (0.57, 3.40)	
	p-value [3]	0.4675	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.25 (0.94, 5.37)	
	p-value [4]	0.0677	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.33 (0.95, 5.73)	
	p-value [4]	0.0653	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.00, 0.06)	
	p-value [4]	0.0316	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Eye disorders, PT: Dry eye	Number of subjects with events, n (%)	26 (5.9)	10 (4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	418 (94.1)	212 (95.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.98 (0.47, 2.04)	
	p-value [3]	0.9496	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.97 (0.46, 2.03)	
	p-value [3]	0.9369	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.30 (0.64, 2.65)	
	p-value [4]	0.4697	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.32 (0.62, 2.79)	
	p-value [4]	0.4684	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.05)	
	p-value [4]	0.4485	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Eye disorders, PT: Lacrimation increased	Number of subjects with events, n (%)	33 (7.4)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	411 (92.6)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.99 (1.68, 29.17)	
	p-value [3]	0.0019	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.00 (1.68, 29.21)	
	p-value [3]	0.0019	
	Relative Risk (95% CI) [4]	8.25 (2.00, 34.07)	
	p-value [4]	0.0035	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	8.83 (2.10, 37.15)	
	p-value [4]	0.0030	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.04, 0.09)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Eye disorders, PT: Vision blurred	Number of subjects with events, n (%)	23 (5.2)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	421 (94.8)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.59, 3.23)	
	p-value [3]	0.4541	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.59, 3.23)	
	p-value [3]	0.4548	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.64 (0.72, 3.77)	
	p-value [4]	0.2414	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.71, 3.97)	
	p-value [4]	0.2392	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.1982	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Eye disorders, PT: Visual impairment	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.76 (0.62, 12.24)	
	p-value [3]	0.1622	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.77 (0.63, 12.28)	
	p-value [3]	0.1606	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.50 (0.80, 15.27)	
	p-value [4]	0.0955	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.58 (0.81, 15.90)	
	p-value [4]	0.0934	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0310	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	331 (74.5)	131 (59.0)
	Number of censored subjects, n (%)	113 (25.5)	91 (41.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.4 (0.3, 0.5)	0.6 (0.4, 0.9)
	Median (95% CI)	2.0 (1.4, 3.3)	6.5 (3.4, 12.3)
	75%-ile (95% CI)	20.6 (13.4, 40.6)	NE (39.6, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (1.11, 1.67)	
	p-value [3]	0.0026	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (1.11, 1.67)	
	p-value [3]	0.0026	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.26 (1.12, 1.43)	
	p-value [4]	0.0002	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.03 (1.45, 2.87)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.16 (0.08, 0.23)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal distension	Number of subjects with events, n (%)	21 (4.7)	14 (6.3)
	Number of censored subjects, n (%)	423 (95.3)	208 (93.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.64 (0.32, 1.26)	
	p-value [3]	0.1933	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.64 (0.33, 1.26)	
	p-value [3]	0.1950	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.75 (0.39, 1.45)	
	p-value [4]	0.3906	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.74 (0.37, 1.48)	
	p-value [4]	0.3916	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.05, 0.02)	
	p-value [4]	0.4109	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain	Number of subjects with events, n (%)	67 (15.1)	15 (6.8)
	Number of censored subjects, n (%)	377 (84.9)	207 (93.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	64.3 (39.6, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.81 (1.03, 3.18)	
	p-value [3]	0.0353	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.80 (1.02, 3.15)	
	p-value [3]	0.0380	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.23 (1.31, 3.82)	
	p-value [4]	0.0033	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.45 (1.37, 4.40)	
	p-value [4]	0.0026	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.04, 0.13)	
	p-value [4]	0.0005	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain upper	Number of subjects with events, n (%)	39 (8.8)	20 (9.0)
	Number of censored subjects, n (%)	405 (91.2)	202 (91.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (73.9, NE)	NE (46.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.77 (0.45, 1.32)	
	p-value [3]	0.3387	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.77 (0.45, 1.33)	
	p-value [3]	0.3527	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.98 (0.58, 1.63)	
	p-value [4]	0.9232	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.97 (0.55, 1.71)	
	p-value [4]	0.9232	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.05, 0.04)	
	p-value [4]	0.9235	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation	Number of subjects with events, n (%)	105 (23.6)	36 (16.2)
	Number of censored subjects, n (%)	339 (76.4)	186 (83.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	28.0 (19.8, 43.9)	NE (22.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.27 (0.87, 1.86)	
	p-value [3]	0.2118	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.27 (0.87, 1.86)	
	p-value [3]	0.2093	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.46 (1.04, 2.05)	
	p-value [4]	0.0309	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.60 (1.05, 2.43)	
	p-value [4]	0.0277	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.01, 0.14)	
	p-value [4]	0.0199	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	135 (30.4)	51 (23.0)
	Number of censored subjects, n (%)	309 (69.6)	171 (77.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	15.5 (6.5, 25.0)	21.5 (11.7, 46.6)
	Median (95% CI)	NE (64.3, NE)	NE (47.4, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.22 (0.88, 1.69)	
	p-value [3]	0.2276	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.21 (0.88, 1.68)	
	p-value [3]	0.2402	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.32 (1.00, 1.75)	
	p-value [4]	0.0489	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.46 (1.01, 2.13)	
	p-value [4]	0.0445	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.00, 0.14)	
	p-value [4]	0.0373	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dry mouth	Number of subjects with events, n (%)	27 (6.1)	12 (5.4)
	Number of censored subjects, n (%)	417 (93.9)	210 (94.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.02 (0.52, 2.02)	
	p-value [3]	0.9467	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.03 (0.52, 2.03)	
	p-value [3]	0.9428	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.13 (0.58, 2.18)	
	p-value [4]	0.7268	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.13 (0.56, 2.28)	
	p-value [4]	0.7264	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.03, 0.04)	
	p-value [4]	0.7214	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dyspepsia	Number of subjects with events, n (%)	52 (11.7)	29 (13.1)
	Number of censored subjects, n (%)	392 (88.3)	193 (86.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (77.8, NE)	NE (38.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.73 (0.46, 1.15)	
	p-value [3]	0.1688	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.73 (0.46, 1.15)	
	p-value [3]	0.1716	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.90 (0.59, 1.37)	
	p-value [4]	0.6143	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.88 (0.54, 1.44)	
	p-value [4]	0.6151	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.07, 0.04)	
	p-value [4]	0.6204	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dysphagia	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.25 (0.40, 3.91)	
	p-value [3]	0.6959	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.26 (0.40, 3.92)	
	p-value [3]	0.6909	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.49, 4.60)	
	p-value [4]	0.4780	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.51 (0.48, 4.75)	
	p-value [4]	0.4771	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.4447	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Flatulence	Number of subjects with events, n (%)	11 (2.5)	6 (2.7)
	Number of censored subjects, n (%)	433 (97.5)	216 (97.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.27, 2.06)	
	p-value [3]	0.5799	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.27, 2.05)	
	p-value [3]	0.5718	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.92 (0.34, 2.45)	
	p-value [4]	0.8621	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.91 (0.33, 2.51)	
	p-value [4]	0.8621	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.03, 0.02)	
	p-value [4]	0.8640	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Gastritis	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.12 (0.30, 4.11)	
	p-value [3]	0.8686	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.13 (0.31, 4.15)	
	p-value [3]	0.8561	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.46, 6.00)	
	p-value [4]	0.4341	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.46, 6.17)	
	p-value [4]	0.4332	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Gastrooesophageal reflux disease	Number of subjects with events, n (%)	37 (8.3)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	407 (91.7)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (87.8, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.81 (0.84, 3.90)	
	p-value [3]	0.1252	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.83 (0.85, 3.95)	
	p-value [3]	0.1169	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.31 (1.10, 4.88)	
	p-value [4]	0.0278	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.43 (1.11, 5.32)	
	p-value [4]	0.0259	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.08)	
	p-value [4]	0.0091	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Gingival pain	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	6 (2.7)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	216 (97.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.94 (0.36, 2.45)	
	p-value [3]	0.8944	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.94 (0.36, 2.46)	
	p-value [3]	0.9045	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.17 (0.45, 2.99)	
	p-value [4]	0.7486	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.17 (0.44, 3.09)	
	p-value [4]	0.7484	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.7420	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Haemorrhoids	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	6 (2.7)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	216 (97.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (69.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.17 (0.46, 2.98)	
	p-value [3]	0.7448	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.46, 2.97)	
	p-value [3]	0.7523	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.42 (0.57, 3.54)	
	p-value [4]	0.4564	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.43 (0.56, 3.69)	
	p-value [4]	0.4553	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
	p-value [4]	0.4275	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Mouth ulceration	Number of subjects with events, n (%)	22 (5.0)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	422 (95.0)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	22.55 (1.37, 370.03)	
	p-value [4]	0.0291	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	23.70 (1.43, 392.50)	
	p-value [4]	0.0271	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.03, 0.07)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Number of subjects with events, n (%)	168 (37.8)	60 (27.0)
	Number of censored subjects, n (%)	276 (62.2)	162 (73.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	3.1 (1.4, 7.2)	10.4 (3.4, 28.5)
	Median (95% CI)	NE (80.2, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (1.02, 1.85)	
	p-value [3]	0.0348	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (1.02, 1.84)	
	p-value [3]	0.0353	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.40 (1.09, 1.79)	
	p-value [4]	0.0075	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.64 (1.15, 2.34)	
	p-value [4]	0.0058	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.11 (0.03, 0.18)	
	p-value [4]	0.0041	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Oral pain	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.9)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	431 (97.1)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.85 (0.53, 6.51)	
	p-value [3]	0.3304	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.85 (0.53, 6.51)	
	p-value [3]	0.3306	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.17 (0.62, 7.52)	
	p-value [4]	0.2235	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.20 (0.62, 7.81)	
	p-value [4]	0.2217	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.1569	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Stomatitis	Number of subjects with events, n (%)	76 (17.1)	15 (6.8)
	Number of censored subjects, n (%)	368 (82.9)	207 (93.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (37.8, NE)	NE (61.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.39 (1.37, 4.16)	
	p-value [3]	0.0015	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.39 (1.37, 4.17)	
	p-value [3]	0.0014	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.53 (1.49, 4.30)	
	p-value [4]	0.0006	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.85 (1.60, 5.09)	
	p-value [4]	0.0004	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.10 (0.06, 0.15)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Toothache	Number of subjects with events, n (%)	23 (5.2)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	421 (94.8)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (66.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (0.53, 2.89)	
	p-value [3]	0.6260	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.25 (0.53, 2.93)	
	p-value [3]	0.6053	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.64 (0.72, 3.77)	
	p-value [4]	0.2414	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.71, 3.97)	
	p-value [4]	0.2392	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.1982	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	80 (18.0)	39 (17.6)
	Number of censored subjects, n (%)	364 (82.0)	183 (82.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	80.2 (35.7, NE)	37.8 (13.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.62, 1.34)	
	p-value [3]	0.6296	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.90 (0.62, 1.33)	
	p-value [3]	0.6041	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.03 (0.72, 1.45)	
	p-value [4]	0.8864	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.03 (0.68, 1.57)	
	p-value [4]	0.8863	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.06, 0.07)	
	p-value [4]	0.8859	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	320 (72.1)	132 (59.5)
	Number of censored subjects, n (%)	124 (27.9)	90 (40.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.6 (0.5, 0.9)	1.0 (0.8, 1.4)
	Median (95% CI)	3.8 (2.6, 5.6)	6.6 (3.7, 10.2)
	75%-ile (95% CI)	29.0 (19.9, 51.4)	78.8 (29.4, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (1.01, 1.52)	
	p-value [3]	0.0348	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (1.01, 1.52)	
	p-value [3]	0.0378	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.21 (1.07, 1.37)	
	p-value [4]	0.0022	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.76 (1.25, 2.47)	
	p-value [4]	0.0011	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.13 (0.05, 0.20)	
	p-value [4]	0.0013	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	84 (18.9)	27 (12.2)
	Number of censored subjects, n (%)	360 (81.1)	195 (87.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	76.5 (28.5, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.40 (0.91, 2.16)	
	p-value [3]	0.1287	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.40 (0.91, 2.17)	
	p-value [3]	0.1263	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.56 (1.04, 2.33)	
	p-value [4]	0.0315	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.69 (1.06, 2.69)	
	p-value [4]	0.0286	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.01, 0.12)	
	p-value [4]	0.0188	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Chest pain	Number of subjects with events, n (%)	31 (7.0)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	413 (93.0)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (54.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.49 (0.68, 3.26)	
	p-value [3]	0.3143	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.49 (0.68, 3.27)	
	p-value [3]	0.3105	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.94 (0.91, 4.14)	
	p-value [4]	0.0882	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.01 (0.91, 4.44)	
	p-value [4]	0.0855	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.00, 0.07)	
	p-value [4]	0.0522	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Chills	Number of subjects with events, n (%)	24 (5.4)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	420 (94.6)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.58, 3.15)	
	p-value [3]	0.4890	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.34 (0.57, 3.14)	
	p-value [3]	0.4945	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.71 (0.75, 3.92)	
	p-value [4]	0.2011	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.76 (0.74, 4.14)	
	p-value [4]	0.1987	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.1566	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	181 (40.8)	65 (29.3)
	Number of censored subjects, n (%)	263 (59.2)	157 (70.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	2.1 (1.2, 4.3)	9.2 (3.5, 29.0)
	Median (95% CI)	73.0 (32.5, NE)	78.8 (47.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (1.03, 1.81)	
	p-value [3]	0.0312	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (1.02, 1.81)	
	p-value [3]	0.0330	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.39 (1.10, 1.76)	
	p-value [4]	0.0054	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.66 (1.18, 2.35)	
	p-value [4]	0.0039	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.11 (0.04, 0.19)	
	p-value [4]	0.0028	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Influenza like illness	Number of subjects with events, n (%)	34 (7.7)	11 (5.0)
	Number of censored subjects, n (%)	410 (92.3)	211 (95.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (70.5, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.61, 2.37)	
	p-value [3]	0.6032	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.60, 2.37)	
	p-value [3]	0.6040	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.55 (0.80, 2.99)	
	p-value [4]	0.1964	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.59 (0.79, 3.20)	
	p-value [4]	0.1936	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.1608	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Malaise	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.9)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	431 (97.1)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.98 (0.34, 2.77)	
	p-value [3]	0.9626	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.99 (0.35, 2.80)	
	p-value [3]	0.9815	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.30 (0.47, 3.60)	
	p-value [4]	0.6137	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.31 (0.46, 3.72)	
	p-value [4]	0.6132	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.5968	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Mucosal inflammation	Number of subjects with events, n (%)	49 (11.0)	9 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	395 (89.0)	213 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.39 (1.17, 4.88)	
	p-value [3]	0.0133	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.40 (1.18, 4.89)	
	p-value [3]	0.0129	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.72 (1.36, 5.44)	
	p-value [4]	0.0046	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.94 (1.41, 6.09)	
	p-value [4]	0.0038	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.03, 0.11)	
	p-value [4]	0.0005	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Oedema peripheral	Number of subjects with events, n (%)	64 (14.4)	19 (8.6)
	Number of censored subjects, n (%)	380 (85.6)	203 (91.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	87.8 (53.2, NE)	80.2 (36.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.82, 2.30)	
	p-value [3]	0.2210	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.83, 2.31)	
	p-value [3]	0.2169	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.68 (1.04, 2.74)	
	p-value [4]	0.0355	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.80 (1.05, 3.09)	
	p-value [4]	0.0329	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.01, 0.11)	
	p-value [4]	0.0197	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain	Number of subjects with events, n (%)	45 (10.1)	20 (9.0)
	Number of censored subjects, n (%)	399 (89.9)	202 (91.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	91.4 (91.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (91.4, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (91.4, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.54, 1.56)	
	p-value [3]	0.7497	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.54, 1.56)	
	p-value [3]	0.7469	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.13 (0.68, 1.86)	
	p-value [4]	0.6453	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.14 (0.66, 1.98)	
	p-value [4]	0.6445	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.04, 0.06)	
	p-value [4]	0.6384	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Peripheral swelling	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.57 (0.44, 5.62)	
	p-value [3]	0.4816	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.57 (0.44, 5.61)	
	p-value [3]	0.4810	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.00 (0.57, 7.01)	
	p-value [4]	0.2790	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.03 (0.57, 7.26)	
	p-value [4]	0.2774	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2160	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	66 (14.9)	20 (9.0)
	Number of censored subjects, n (%)	378 (85.1)	202 (91.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	77.4 (51.0, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.40 (0.85, 2.31)	
	p-value [3]	0.1881	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.40 (0.85, 2.31)	
	p-value [3]	0.1898	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.65 (1.03, 2.65)	
	p-value [4]	0.0382	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.76 (1.04, 2.99)	
	p-value [4]	0.0354	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.01, 0.11)	
	p-value [4]	0.0221	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Hepatobiliary disorders	Number of subjects with events, n (%)	18 (4.1)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	426 (95.9)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (54.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.42, 3.15)	
	p-value [3]	0.7782	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.42, 3.13)	
	p-value [3]	0.7823	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.80 (0.68, 4.78)	
	p-value [4]	0.2386	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.83 (0.67, 5.01)	
	p-value [4]	0.2366	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.1874	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Immune system disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 (4.7)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	423 (95.3)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.48, 2.69)	
	p-value [3]	0.7691	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.13 (0.47, 2.67)	
	p-value [3]	0.7880	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.65, 3.47)	
	p-value [4]	0.3442	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.52 (0.64, 3.64)	
	p-value [4]	0.3425	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.3079	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Immune system disorders, PT: Seasonal allergy	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.26 (0.34, 4.63)	
	p-value [3]	0.7235	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.28 (0.35, 4.69)	
	p-value [3]	0.7094	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.46, 6.00)	
	p-value [4]	0.4341	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.46, 6.17)	
	p-value [4]	0.4332	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	286 (64.4)	102 (45.9)
	Number of censored subjects, n (%)	158 (35.6)	120 (54.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	3.2 (2.4, 3.8)	5.6 (3.8, 7.3)
	Median (95% CI)	10.1 (8.0, 11.5)	19.4 (12.4, 21.5)
	75%-ile (95% CI)	32.2 (23.4, 42.7)	78.4 (31.7, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.46 (1.16, 1.83)	
	p-value [3]	0.0011	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.45 (1.16, 1.82)	
	p-value [3]	0.0011	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.40 (1.20, 1.64)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.13 (1.53, 2.96)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.18 (0.11, 0.26)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Bronchitis	Number of subjects with events, n (%)	28 (6.3)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	416 (93.7)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.42 (0.62, 3.26)	
	p-value [3]	0.4089	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.43 (0.62, 3.28)	
	p-value [3]	0.4015	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.00 (0.89, 4.51)	
	p-value [4]	0.0945	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.07 (0.89, 4.81)	
	p-value [4]	0.0919	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.00, 0.06)	
	p-value [4]	0.0553	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Cellulitis	Number of subjects with events, n (%)	11 (2.5)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	433 (97.5)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.05 (0.33, 3.33)	
	p-value [3]	0.9277	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.05 (0.33, 3.32)	
	p-value [3]	0.9313	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.38 (0.44, 4.27)	
	p-value [4]	0.5817	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.38 (0.44, 4.40)	
	p-value [4]	0.5812	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.5596	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Conjunctivitis	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (0.50, 3.75)	
	p-value [3]	0.5345	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (0.50, 3.73)	
	p-value [3]	0.5425	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.70 (0.64, 4.55)	
	p-value [4]	0.2906	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.73 (0.63, 4.75)	
	p-value [4]	0.2888	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2427	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Cystitis	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.11 (0.41, 3.02)	
	p-value [3]	0.8411	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.40, 2.98)	
	p-value [3]	0.8641	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.70 (0.64, 4.55)	
	p-value [4]	0.2906	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.73 (0.63, 4.75)	
	p-value [4]	0.2888	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2427	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Gastroenteritis	Number of subjects with events, n (%)	18 (4.1)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	426 (95.9)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.29 (0.67, 7.81)	
	p-value [3]	0.1746	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.28 (0.67, 7.77)	
	p-value [3]	0.1770	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.00 (0.89, 10.08)	
	p-value [4]	0.0755	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.08 (0.90, 10.59)	
	p-value [4]	0.0734	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.0261	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Gingivitis	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	1 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	221 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.61 (0.60, 35.59)	
	p-value [3]	0.1070	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.65 (0.60, 35.85)	
	p-value [3]	0.1049	
	Relative Risk (95% CI) [4]	6.00 (0.79, 45.85)	
	p-value [4]	0.0842	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	6.14 (0.79, 47.52)	
	p-value [4]	0.0822	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.0115	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Herpes zoster	Number of subjects with events, n (%)	18 (4.1)	6 (2.7)
	Number of censored subjects, n (%)	426 (95.9)	216 (97.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (60.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.39, 2.58)	
	p-value [3]	0.9867	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.40, 2.58)	
	p-value [3]	0.9824	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.60, 3.73)	
	p-value [4]	0.3824	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.52 (0.60, 3.89)	
	p-value [4]	0.3810	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.3465	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Influenza	Number of subjects with events, n (%)	23 (5.2)	6 (2.7)
	Number of censored subjects, n (%)	421 (94.8)	216 (97.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (56.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.45 (0.59, 3.57)	
	p-value [3]	0.4195	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.43 (0.58, 3.54)	
	p-value [3]	0.4333	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.92 (0.79, 4.64)	
	p-value [4]	0.1491	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.97 (0.79, 4.90)	
	p-value [4]	0.1466	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.1017	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Lower respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	15 (3.4)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	429 (96.6)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.70 (0.61, 11.86)	
	p-value [3]	0.1723	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.70 (0.61, 11.88)	
	p-value [3]	0.1720	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.75 (0.87, 16.25)	
	p-value [4]	0.0773	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.85 (0.87, 16.97)	
	p-value [4]	0.0753	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.0202	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Nasopharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	95 (21.4)	25 (11.3)
	Number of censored subjects, n (%)	349 (78.6)	197 (88.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	32.2 (25.5, 45.3)	NE (21.5, NE)
	Median (95% CI)	NE (92.8, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.44 (0.92, 2.24)	
	p-value [3]	0.1055	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.43 (0.92, 2.22)	
	p-value [3]	0.1117	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.90 (1.26, 2.86)	
	p-value [4]	0.0022	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.14 (1.34, 3.45)	
	p-value [4]	0.0016	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.10 (0.04, 0.16)	
	p-value [4]	0.0004	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Oral herpes	Number of subjects with events, n (%)	31 (7.0)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	413 (93.0)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.56 (1.39, 14.94)	
	p-value [3]	0.0058	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.57 (1.40, 14.96)	
	p-value [3]	0.0058	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.17 (1.60, 16.71)	
	p-value [4]	0.0061	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	5.48 (1.66, 18.13)	
	p-value [4]	0.0053	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.03, 0.08)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Pharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.9)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	431 (97.1)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.59 (0.58, 11.50)	
	p-value [3]	0.1947	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.58 (0.58, 11.45)	
	p-value [3]	0.1971	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.25 (0.74, 14.28)	
	p-value [4]	0.1185	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.32 (0.74, 14.83)	
	p-value [4]	0.1165	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0471	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Pneumonia	Number of subjects with events, n (%)	19 (4.3)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	425 (95.7)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.98 (0.41, 2.35)	
	p-value [3]	0.9683	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.99 (0.41, 2.36)	
	p-value [3]	0.9740	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.36 (0.58, 3.18)	
	p-value [4]	0.4821	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.37 (0.57, 3.32)	
	p-value [4]	0.4810	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
	p-value [4]	0.4576	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.23 (0.33, 4.49)	
	p-value [3]	0.7583	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.33, 4.41)	
	p-value [3]	0.7826	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.46, 6.00)	
	p-value [4]	0.4341	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.46, 6.17)	
	p-value [4]	0.4332	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Respiratory tract infection viral	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	10.52 (0.62, 178.77)	
	p-value [4]	0.1034	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	10.75 (0.63, 184.36)	
	p-value [4]	0.1014	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.0014	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Rhinitis	Number of subjects with events, n (%)	23 (5.2)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	421 (94.8)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	23.55 (1.44, 385.97)	
	p-value [4]	0.0268	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	24.81 (1.50, 410.39)	
	p-value [4]	0.0249	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.03, 0.07)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Sinusitis	Number of subjects with events, n (%)	30 (6.8)	9 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	414 (93.2)	213 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (50.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.27 (0.60, 2.69)	
	p-value [3]	0.5283	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.29 (0.61, 2.72)	
	p-value [3]	0.5057	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.81, 3.45)	
	p-value [4]	0.1686	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.71 (0.80, 3.68)	
	p-value [4]	0.1659	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.1291	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Skin infection	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.46 (0.41, 5.20)	
	p-value [3]	0.5582	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.47 (0.41, 5.25)	
	p-value [3]	0.5469	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.00 (0.57, 7.01)	
	p-value [4]	0.2790	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.03 (0.57, 7.26)	
	p-value [4]	0.2774	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2160	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Tooth infection	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.9)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	431 (97.1)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.87 (0.31, 2.47)	
	p-value [3]	0.7938	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.86 (0.30, 2.46)	
	p-value [3]	0.7853	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.30 (0.47, 3.60)	
	p-value [4]	0.6137	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.31 (0.46, 3.72)	
	p-value [4]	0.6132	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.5968	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	75 (16.9)	26 (11.7)
	Number of censored subjects, n (%)	369 (83.1)	196 (88.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	47.6 (30.7, NE)	67.2 (27.3, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.73, 1.80)	
	p-value [3]	0.5444	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.73, 1.79)	
	p-value [3]	0.5552	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.44 (0.95, 2.19)	
	p-value [4]	0.0844	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.53 (0.95, 2.47)	
	p-value [4]	0.0805	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (-0.00, 0.11)	
	p-value [4]	0.0640	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations, PT: Urinary tract infection	Number of subjects with events, n (%)	72 (16.2)	20 (9.0)
	Number of censored subjects, n (%)	372 (83.8)	202 (91.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	58.3 (42.1, NE)	NE (49.1, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.45 (0.88, 2.38)	
	p-value [3]	0.1435	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.45 (0.88, 2.38)	
	p-value [3]	0.1446	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.80 (1.13, 2.88)	
	p-value [4]	0.0139	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.95 (1.16, 3.30)	
	p-value [4]	0.0122	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.02, 0.12)	
	p-value [4]	0.0055	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	127 (28.6)	51 (23.0)
	Number of censored subjects, n (%)	317 (71.4)	171 (77.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	24.4 (18.3, 29.0)	21.2 (15.2, 34.5)
	Median (95% CI)	63.6 (50.1, NE)	46.8 (35.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (72.7, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.66, 1.27)	
	p-value [3]	0.5877	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.66, 1.27)	
	p-value [3]	0.5873	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.25 (0.94, 1.65)	
	p-value [4]	0.1278	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.34 (0.92, 1.95)	
	p-value [4]	0.1223	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (-0.01, 0.13)	
	p-value [4]	0.1123	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Contusion	Number of subjects with events, n (%)	22 (5.0)	6 (2.7)
	Number of censored subjects, n (%)	422 (95.0)	216 (97.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.48 (0.60, 3.65)	
	p-value [3]	0.3943	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.49 (0.60, 3.67)	
	p-value [3]	0.3879	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.83 (0.75, 4.46)	
	p-value [4]	0.1810	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.88 (0.75, 4.70)	
	p-value [4]	0.1787	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.1328	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Fall	Number of subjects with events, n (%)	58 (13.1)	18 (8.1)
	Number of censored subjects, n (%)	386 (86.9)	204 (91.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	59.1 (39.4, NE)	58.3 (43.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.67, 1.96)	
	p-value [3]	0.6090	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.67, 1.94)	
	p-value [3]	0.6282	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.61 (0.97, 2.67)	
	p-value [4]	0.0635	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.70 (0.98, 2.97)	
	p-value [4]	0.0603	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.00, 0.10)	
	p-value [4]	0.0416	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	252 (56.8)	65 (29.3)
	Number of censored subjects, n (%)	192 (43.2)	157 (70.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	1.0 (0.9, 1.4)	14.8 (8.6, 17.8)
	Median (95% CI)	16.3 (11.1, 21.7)	56.4 (28.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	90.3 (50.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.20 (1.68, 2.90)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.20 (1.67, 2.89)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.94 (1.56, 2.42)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.17 (2.25, 4.47)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.27 (0.20, 0.35)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	65 (14.6)	13 (5.9)
	Number of censored subjects, n (%)	379 (85.4)	209 (94.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	75.2 (37.3, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	97.0 (97.0, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (97.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.01 (1.11, 3.66)	
	p-value [3]	0.0195	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.06 (1.13, 3.74)	
	p-value [3]	0.0156	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.50 (1.41, 4.44)	
	p-value [4]	0.0017	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.76 (1.48, 5.12)	
	p-value [4]	0.0013	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.09 (0.04, 0.13)	
	p-value [4]	0.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	64 (14.4)	14 (6.3)
	Number of censored subjects, n (%)	380 (85.6)	208 (93.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	73.0 (37.3, NE)	NE (79.1, NE)
	Median (95% CI)	97.0 (97.0, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (97.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.77 (0.99, 3.16)	
	p-value [3]	0.0523	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.81 (1.01, 3.24)	
	p-value [3]	0.0419	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.29 (1.31, 3.98)	
	p-value [4]	0.0035	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.50 (1.37, 4.57)	
	p-value [4]	0.0028	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.04, 0.13)	
	p-value [4]	0.0005	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Blood alkaline phosphatase increased	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	10 (4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	212 (95.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (56.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.63 (0.29, 1.39)	
	p-value [3]	0.2466	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.63 (0.29, 1.38)	
	p-value [3]	0.2447	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.85 (0.40, 1.83)	
	p-value [4]	0.6769	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.84 (0.38, 1.88)	
	p-value [4]	0.6772	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.04, 0.03)	
	p-value [4]	0.6846	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Blood creatinine increased	Number of subjects with events, n (%)	33 (7.4)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	411 (92.6)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.63 (0.75, 3.55)	
	p-value [3]	0.2116	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.64 (0.75, 3.56)	
	p-value [3]	0.2087	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.06 (0.97, 4.39)	
	p-value [4]	0.0603	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.15 (0.97, 4.73)	
	p-value [4]	0.0578	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.00, 0.07)	
	p-value [4]	0.0300	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Gamma-glutamyltransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.85 (0.26, 2.76)	
	p-value [3]	0.7894	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.85 (0.26, 2.74)	
	p-value [3]	0.7812	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.25 (0.40, 3.94)	
	p-value [4]	0.7033	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.26 (0.39, 4.05)	
	p-value [4]	0.7030	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.6920	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	103 (23.2)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	341 (76.8)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	39.6 (22.6, 61.3)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.26 (3.38, 15.63)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.27 (3.38, 15.64)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	7.36 (3.48, 15.55)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	9.28 (4.23, 20.33)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.20 (0.15, 0.25)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased	Number of subjects with events, n (%)	38 (8.6)	1 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	406 (91.4)	221 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	16.34 (2.24, 119.17)	
	p-value [3]	0.0002	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	16.32 (2.24, 119.01)	
	p-value [3]	0.0002	
	Relative Risk (95% CI) [4]	19.00 (2.63, 137.48)	
	p-value [4]	0.0035	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	20.68 (2.82, 151.67)	
	p-value [4]	0.0029	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.05, 0.11)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Weight decreased	Number of subjects with events, n (%)	30 (6.8)	10 (4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	414 (93.2)	212 (95.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.57, 2.42)	
	p-value [3]	0.6551	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.58, 2.43)	
	p-value [3]	0.6489	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.75, 3.01)	
	p-value [4]	0.2544	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.54 (0.74, 3.20)	
	p-value [4]	0.2520	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.2190	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Weight increased	Number of subjects with events, n (%)	22 (5.0)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	422 (95.0)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.51, 2.56)	
	p-value [3]	0.7562	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.13 (0.50, 2.55)	
	p-value [3]	0.7602	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.38 (0.62, 3.04)	
	p-value [4]	0.4312	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.39 (0.61, 3.18)	
	p-value [4]	0.4299	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.05)	
	p-value [4]	0.4043	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	81 (18.2)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	363 (81.8)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	85.4 (48.4, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	10.15 (3.72, 27.70)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	10.19 (3.73, 27.81)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	10.13 (3.76, 27.27)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	12.16 (4.39, 33.65)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.16 (0.12, 0.20)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	158 (35.6)	61 (27.5)
	Number of censored subjects, n (%)	286 (64.4)	161 (72.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	12.0 (5.6, 22.5)	16.5 (8.5, 23.7)
	Median (95% CI)	62.4 (46.8, 80.2)	62.4 (47.1, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.9, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.82, 1.48)	
	p-value [3]	0.5377	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.81, 1.47)	
	p-value [3]	0.5495	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.30 (1.01, 1.66)	
	p-value [4]	0.0407	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.46 (1.02, 2.08)	
	p-value [4]	0.0362	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.01, 0.15)	
	p-value [4]	0.0311	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Decreased appetite	Number of subjects with events, n (%)	87 (19.6)	21 (9.5)
	Number of censored subjects, n (%)	357 (80.4)	201 (90.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	46.8 (34.2, 74.3)	NE (42.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.81 (1.12, 2.91)	
	p-value [3]	0.0142	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.81 (1.12, 2.92)	
	p-value [3]	0.0136	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.07 (1.32, 3.24)	
	p-value [4]	0.0015	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.33 (1.41, 3.87)	
	p-value [4]	0.0011	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.10 (0.05, 0.15)	
	p-value [4]	0.0002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Dehydration	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.68 (0.61, 11.84)	
	p-value [3]	0.1764	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.67 (0.60, 11.80)	
	p-value [3]	0.1780	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.50 (0.80, 15.27)	
	p-value [4]	0.0955	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.58 (0.81, 15.90)	
	p-value [4]	0.0934	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0310	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperglycaemia	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	10 (4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	212 (95.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.33 (0.13, 0.80)	
	p-value [3]	0.0106	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.33 (0.14, 0.81)	
	p-value [3]	0.0116	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.50 (0.21, 1.18)	
	p-value [4]	0.1148	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.49 (0.20, 1.19)	
	p-value [4]	0.1153	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.05, 0.01)	
	p-value [4]	0.1488	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperkalaemia	Number of subjects with events, n (%)	16 (3.6)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	428 (96.4)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.79 (0.59, 5.36)	
	p-value [3]	0.2946	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.77 (0.59, 5.33)	
	p-value [3]	0.3005	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.00 (0.68, 5.91)	
	p-value [4]	0.2100	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.04 (0.67, 6.17)	
	p-value [4]	0.2080	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.1517	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypocalcaemia	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (62.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.88 (0.36, 2.15)	
	p-value [3]	0.7762	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.88 (0.36, 2.16)	
	p-value [3]	0.7839	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.21 (0.51, 2.88)	
	p-value [4]	0.6601	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.22 (0.50, 2.99)	
	p-value [4]	0.6597	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
	p-value [4]	0.6491	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypokalaemia	Number of subjects with events, n (%)	28 (6.3)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	416 (93.7)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.63, 3.05)	
	p-value [3]	0.4187	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.62, 3.03)	
	p-value [3]	0.4257	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.75 (0.81, 3.78)	
	p-value [4]	0.1538	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.80 (0.81, 4.02)	
	p-value [4]	0.1511	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.1122	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypomagnesaemia	Number of subjects with events, n (%)	19 (4.3)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	425 (95.7)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.63 (0.60, 4.38)	
	p-value [3]	0.3307	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.63 (0.60, 4.37)	
	p-value [3]	0.3313	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.90 (0.72, 5.02)	
	p-value [4]	0.1955	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.94 (0.71, 5.27)	
	p-value [4]	0.1933	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.1429	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	305 (68.7)	151 (68.0)
	Number of censored subjects, n (%)	139 (31.3)	71 (32.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	1.1 (1.0, 1.6)	1.0 (0.7, 1.4)
	Median (95% CI)	6.4 (4.8, 8.0)	3.9 (3.0, 6.4)
	75%-ile (95% CI)	34.1 (24.5, 50.9)	14.5 (12.0, 52.7)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.83 (0.68, 1.01)	
	p-value [3]	0.0565	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.82 (0.68, 1.00)	
	p-value [3]	0.0537	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.01 (0.90, 1.13)	
	p-value [4]	0.8601	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.03 (0.73, 1.46)	
	p-value [4]	0.8596	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.07, 0.08)	
	p-value [4]	0.8598	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	Number of subjects with events, n (%)	183 (41.2)	89 (40.1)
	Number of censored subjects, n (%)	261 (58.8)	133 (59.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	6.7 (4.9, 10.1)	3.7 (2.4, 8.1)
	Median (95% CI)	33.2 (25.5, 80.7)	28.8 (18.4, 47.1)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.85 (0.66, 1.09)	
	p-value [3]	0.1990	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.84 (0.65, 1.09)	
	p-value [3]	0.1826	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.03 (0.85, 1.25)	
	p-value [4]	0.7812	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.05 (0.75, 1.45)	
	p-value [4]	0.7805	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.07, 0.09)	
	p-value [4]	0.7801	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Number of subjects with events, n (%)	117 (26.4)	52 (23.4)
	Number of censored subjects, n (%)	327 (73.6)	170 (76.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	22.0 (15.8, 38.0)	16.4 (10.0, 78.4)
	Median (95% CI)	NE (65.5, NE)	82.0 (78.4, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (82.0, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.66, 1.27)	
	p-value [3]	0.5918	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.66, 1.27)	
	p-value [3]	0.5855	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.13 (0.85, 1.49)	
	p-value [4]	0.4166	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.17 (0.80, 1.70)	
	p-value [4]	0.4133	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.04, 0.10)	
	p-value [4]	0.4067	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	45 (10.1)	24 (10.8)
	Number of censored subjects, n (%)	399 (89.9)	198 (89.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (49.5, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.76 (0.46, 1.26)	
	p-value [3]	0.2888	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.77 (0.47, 1.26)	
	p-value [3]	0.2965	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.94 (0.59, 1.50)	
	p-value [4]	0.7872	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.93 (0.55, 1.57)	
	p-value [4]	0.7874	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.06, 0.04)	
	p-value [4]	0.7893	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Joint stiffness	Number of subjects with events, n (%)	11 (2.5)	10 (4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	433 (97.5)	212 (95.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.46 (0.20, 1.10)	
	p-value [3]	0.0729	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.46 (0.19, 1.09)	
	p-value [3]	0.0696	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.55 (0.24, 1.28)	
	p-value [4]	0.1636	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.54 (0.23, 1.29)	
	p-value [4]	0.1642	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.05, 0.01)	
	p-value [4]	0.1982	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Muscle spasms	Number of subjects with events, n (%)	46 (10.4)	13 (5.9)
	Number of censored subjects, n (%)	398 (89.6)	209 (94.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (87.3, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.42 (0.77, 2.64)	
	p-value [3]	0.2624	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.42 (0.76, 2.64)	
	p-value [3]	0.2640	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.77 (0.98, 3.21)	
	p-value [4]	0.0598	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.86 (0.98, 3.52)	
	p-value [4]	0.0570	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.00, 0.09)	
	p-value [4]	0.0352	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Muscular weakness	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	9 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	213 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.60 (0.26, 1.40)	
	p-value [3]	0.2366	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.61 (0.26, 1.41)	
	p-value [3]	0.2384	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.78 (0.34, 1.77)	
	p-value [4]	0.5489	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.77 (0.33, 1.81)	
	p-value [4]	0.5494	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.04, 0.02)	
	p-value [4]	0.5641	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal chest pain	Number of subjects with events, n (%)	36 (8.1)	11 (5.0)
	Number of censored subjects, n (%)	408 (91.9)	211 (95.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.69, 2.66)	
	p-value [3]	0.3840	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.68, 2.66)	
	p-value [3]	0.3857	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.64 (0.85, 3.15)	
	p-value [4]	0.1410	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.69 (0.84, 3.39)	
	p-value [4]	0.1380	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.01, 0.07)	
	p-value [4]	0.1057	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal pain	Number of subjects with events, n (%)	15 (3.4)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	429 (96.6)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.25 (0.45, 3.44)	
	p-value [3]	0.6714	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (0.45, 3.44)	
	p-value [3]	0.6724	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.55, 4.07)	
	p-value [4]	0.4264	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.52 (0.54, 4.23)	
	p-value [4]	0.4253	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.3915	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal stiffness	Number of subjects with events, n (%)	11 (2.5)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	433 (97.5)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.57 (0.22, 1.47)	
	p-value [3]	0.2371	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.57 (0.22, 1.47)	
	p-value [3]	0.2372	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.79 (0.31, 2.00)	
	p-value [4]	0.6127	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.78 (0.30, 2.04)	
	p-value [4]	0.6131	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.03, 0.02)	
	p-value [4]	0.6258	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	Number of subjects with events, n (%)	65 (14.6)	20 (9.0)
	Number of censored subjects, n (%)	379 (85.4)	202 (91.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (39.8, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.39 (0.84, 2.30)	
	p-value [3]	0.2002	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.40 (0.85, 2.31)	
	p-value [3]	0.1893	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.63 (1.01, 2.61)	
	p-value [4]	0.0449	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.73 (1.02, 2.94)	
	p-value [4]	0.0420	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.01, 0.11)	
	p-value [4]	0.0273	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Neck pain	Number of subjects with events, n (%)	27 (6.1)	12 (5.4)
	Number of censored subjects, n (%)	417 (93.9)	210 (94.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.46, 1.82)	
	p-value [3]	0.8043	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.46, 1.82)	
	p-value [3]	0.8083	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.13 (0.58, 2.18)	
	p-value [4]	0.7268	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.13 (0.56, 2.28)	
	p-value [4]	0.7264	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.03, 0.04)	
	p-value [4]	0.7214	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Osteoarthritis	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (92.3, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.17 (0.38, 3.61)	
	p-value [3]	0.7849	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.39, 3.69)	
	p-value [3]	0.7468	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.75 (0.58, 5.25)	
	p-value [4]	0.3185	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.77 (0.58, 5.46)	
	p-value [4]	0.3169	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2674	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in extremity	Number of subjects with events, n (%)	97 (21.8)	41 (18.5)
	Number of censored subjects, n (%)	347 (78.2)	181 (81.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	33.5 (28.2, 52.1)	24.6 (13.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (73.5, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.64, 1.33)	
	p-value [3]	0.6575	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.63, 1.32)	
	p-value [3]	0.6231	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.18 (0.85, 1.64)	
	p-value [4]	0.3149	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.23 (0.82, 1.85)	
	p-value [4]	0.3111	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.03, 0.10)	
	p-value [4]	0.3001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in jaw	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	6 (2.7)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	216 (97.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.43, 2.78)	
	p-value [3]	0.8609	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.43, 2.80)	
	p-value [3]	0.8453	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.42 (0.57, 3.54)	
	p-value [4]	0.4564	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.43 (0.56, 3.69)	
	p-value [4]	0.4553	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
	p-value [4]	0.4275	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	30 (6.8)	14 (6.3)
	Number of censored subjects, n (%)	414 (93.2)	208 (93.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (39.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.78 (0.41, 1.48)	
	p-value [3]	0.4423	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.78 (0.41, 1.48)	
	p-value [3]	0.4423	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.07 (0.58, 1.98)	
	p-value [4]	0.8256	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.08 (0.56, 2.07)	
	p-value [4]	0.8254	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.04, 0.04)	
	p-value [4]	0.8235	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	232 (52.3)	93 (41.9)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (47.7)	129 (58.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	2.3 (1.7, 3.1)	2.2 (1.4, 4.0)
	Median (95% CI)	19.8 (13.7, 24.4)	80.9 (11.1, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (76.5, NE)	NE (80.9, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.90, 1.46)	
	p-value [3]	0.2523	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.90, 1.46)	
	p-value [3]	0.2706	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.25 (1.04, 1.49)	
	p-value [4]	0.0153	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.52 (1.10, 2.10)	
	p-value [4]	0.0119	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.10 (0.02, 0.18)	
	p-value [4]	0.0110	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	77 (17.3)	35 (15.8)
	Number of censored subjects, n (%)	367 (82.7)	187 (84.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	53.7 (32.5, NE)	42.1 (20.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.61, 1.37)	
	p-value [3]	0.6660	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.61, 1.37)	
	p-value [3]	0.6707	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.10 (0.76, 1.59)	
	p-value [4]	0.6094	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.12 (0.72, 1.73)	
	p-value [4]	0.6082	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.04, 0.08)	
	p-value [4]	0.6034	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dysgeusia	Number of subjects with events, n (%)	37 (8.3)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	407 (91.7)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.45 (1.09, 5.50)	
	p-value [3]	0.0251	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.46 (1.09, 5.52)	
	p-value [3]	0.0245	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.64 (1.20, 5.83)	
	p-value [4]	0.0161	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.79 (1.22, 6.37)	
	p-value [4]	0.0147	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.02, 0.09)	
	p-value [4]	0.0032	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	Number of subjects with events, n (%)	109 (24.5)	62 (27.9)
	Number of censored subjects, n (%)	335 (75.5)	160 (72.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	24.4 (18.9, 37.6)	10.9 (5.0, 21.8)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	80.9 (67.8, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.76 (0.55, 1.04)	
	p-value [3]	0.0821	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.76 (0.55, 1.04)	
	p-value [3]	0.0800	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.88 (0.67, 1.15)	
	p-value [4]	0.3438	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.84 (0.58, 1.21)	
	p-value [4]	0.3471	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.03 (-0.11, 0.04)	
	p-value [4]	0.3531	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Hypoaesthesia	Number of subjects with events, n (%)	22 (5.0)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	422 (95.0)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.20 (0.96, 10.70)	
	p-value [3]	0.0460	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.20 (0.96, 10.69)	
	p-value [3]	0.0462	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.67 (1.11, 12.12)	
	p-value [4]	0.0332	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.81 (1.13, 12.86)	
	p-value [4]	0.0314	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.0052	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Memory impairment	Number of subjects with events, n (%)	11 (2.5)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	433 (97.5)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.79 (0.27, 2.31)	
	p-value [3]	0.6624	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.80 (0.28, 2.34)	
	p-value [3]	0.6873	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.10 (0.39, 3.13)	
	p-value [4]	0.8581	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.10 (0.38, 3.21)	
	p-value [4]	0.8580	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.8558	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Neuropathy peripheral	Number of subjects with events, n (%)	22 (5.0)	9 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	422 (95.0)	213 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (52.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.03 (0.47, 2.24)	
	p-value [3]	0.9426	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.02 (0.47, 2.23)	
	p-value [3]	0.9518	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.22 (0.57, 2.61)	
	p-value [4]	0.6041	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.23 (0.56, 2.73)	
	p-value [4]	0.6035	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
	p-value [4]	0.5912	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Paraesthesia	Number of subjects with events, n (%)	25 (5.6)	9 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	419 (94.4)	213 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (62.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.51, 2.36)	
	p-value [3]	0.8148	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.51, 2.35)	
	p-value [3]	0.8239	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.39 (0.66, 2.92)	
	p-value [4]	0.3872	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.41 (0.65, 3.08)	
	p-value [4]	0.3856	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.02, 0.05)	
	p-value [4]	0.3586	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Peripheral sensory neuropathy	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.94 (0.33, 2.69)	
	p-value [3]	0.9153	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.95 (0.33, 2.71)	
	p-value [3]	0.9282	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.20 (0.43, 3.36)	
	p-value [4]	0.7288	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.21 (0.42, 3.47)	
	p-value [4]	0.7286	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.7204	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Sciatica	Number of subjects with events, n (%)	11 (2.5)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	433 (97.5)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.74 (0.25, 2.16)	
	p-value [3]	0.5825	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.74 (0.25, 2.15)	
	p-value [3]	0.5778	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.10 (0.39, 3.13)	
	p-value [4]	0.8581	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.10 (0.38, 3.21)	
	p-value [4]	0.8580	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.8558	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Syncope	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.30 (0.35, 4.77)	
	p-value [3]	0.6911	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.30 (0.35, 4.76)	
	p-value [3]	0.6914	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.46, 6.00)	
	p-value [4]	0.4341	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.46, 6.17)	
	p-value [4]	0.4332	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Taste disorder	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.17 (0.41, 3.31)	
	p-value [3]	0.7740	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.17 (0.41, 3.32)	
	p-value [3]	0.7707	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.20 (0.43, 3.36)	
	p-value [4]	0.7288	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.21 (0.42, 3.47)	
	p-value [4]	0.7286	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.7204	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders, PT: Tremor	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (65.3, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.32, 4.35)	
	p-value [3]	0.8059	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.19 (0.32, 4.39)	
	p-value [3]	0.7957	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.46, 6.00)	
	p-value [4]	0.4341	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.46, 6.17)	
	p-value [4]	0.4332	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	146 (32.9)	72 (32.4)
	Number of censored subjects, n (%)	298 (67.1)	150 (67.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	9.1 (6.0, 12.9)	7.8 (4.7, 16.5)
	Median (95% CI)	NE (77.2, NE)	45.6 (29.7, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.88 (0.66, 1.17)	
	p-value [3]	0.3706	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.88 (0.66, 1.17)	
	p-value [3]	0.3646	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.01 (0.80, 1.28)	
	p-value [4]	0.9071	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.02 (0.72, 1.44)	
	p-value [4]	0.9070	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.07, 0.08)	
	p-value [4]	0.9069	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Psychiatric disorders, PT: Anxiety	Number of subjects with events, n (%)	45 (10.1)	27 (12.2)
	Number of censored subjects, n (%)	399 (89.9)	195 (87.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (27.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.69 (0.43, 1.12)	
	p-value [3]	0.1284	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.70 (0.43, 1.12)	
	p-value [3]	0.1362	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.83 (0.53, 1.31)	
	p-value [4]	0.4262	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.81 (0.49, 1.35)	
	p-value [4]	0.4277	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.07, 0.03)	
	p-value [4]	0.4391	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Psychiatric disorders, PT: Depression	Number of subjects with events, n (%)	39 (8.8)	21 (9.5)
	Number of censored subjects, n (%)	405 (91.2)	201 (90.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (28.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.78 (0.46, 1.34)	
	p-value [3]	0.3699	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.78 (0.46, 1.33)	
	p-value [3]	0.3628	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.93 (0.56, 1.54)	
	p-value [4]	0.7738	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.92 (0.53, 1.61)	
	p-value [4]	0.7741	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.05, 0.04)	
	p-value [4]	0.7765	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Psychiatric disorders, PT: Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	72 (16.2)	30 (13.5)
	Number of censored subjects, n (%)	372 (83.8)	192 (86.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (42.2, NE)	49.4 (29.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.65, 1.54)	
	p-value [3]	0.9811	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.66, 1.55)	
	p-value [3]	0.9606	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.20 (0.81, 1.78)	
	p-value [4]	0.3648	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.24 (0.78, 1.96)	
	p-value [4]	0.3619	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.03, 0.08)	
	p-value [4]	0.3489	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	58 (13.1)	23 (10.4)
	Number of censored subjects, n (%)	386 (86.9)	199 (89.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (54.8, NE)	NE (29.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.97 (0.60, 1.59)	
	p-value [3]	0.9195	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.97 (0.60, 1.59)	
	p-value [3]	0.9194	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.26 (0.80, 1.99)	
	p-value [4]	0.3183	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.30 (0.78, 2.17)	
	p-value [4]	0.3155	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.02, 0.08)	
	p-value [4]	0.2979	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Dysuria	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.35, 3.46)	
	p-value [3]	0.8695	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.11 (0.35, 3.48)	
	p-value [3]	0.8615	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.49, 4.60)	
	p-value [4]	0.4780	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.51 (0.48, 4.75)	
	p-value [4]	0.4771	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.4447	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Pollakiuria	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.34 (0.44, 4.13)	
	p-value [3]	0.6033	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (0.45, 4.19)	
	p-value [3]	0.5842	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.75 (0.58, 5.25)	
	p-value [4]	0.3185	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.77 (0.58, 5.46)	
	p-value [4]	0.3169	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2674	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Number of subjects with events, n (%)	79 (17.8)	29 (13.1)
	Number of censored subjects, n (%)	365 (82.2)	193 (86.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	48.4 (31.7, NE)	NE (28.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.12 (0.73, 1.71)	
	p-value [3]	0.6135	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.12 (0.73, 1.72)	
	p-value [3]	0.6026	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.36 (0.92, 2.02)	
	p-value [4]	0.1241	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.44 (0.91, 2.28)	
	p-value [4]	0.1199	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (-0.01, 0.10)	
	p-value [4]	0.1029	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Reproductive system and breast disorders, PT: Breast pain	Number of subjects with events, n (%)	23 (5.2)	10 (4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	421 (94.8)	212 (95.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (61.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.85 (0.40, 1.80)	
	p-value [3]	0.6661	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.85 (0.40, 1.80)	
	p-value [3]	0.6758	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.15 (0.56, 2.37)	
	p-value [4]	0.7054	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.16 (0.54, 2.48)	
	p-value [4]	0.7051	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.03, 0.04)	
	p-value [4]	0.6986	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Reproductive system and breast disorders, PT: Vaginal haemorrhage	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.67 (0.47, 5.93)	
	p-value [3]	0.4236	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.66 (0.47, 5.91)	
	p-value [3]	0.4274	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.00 (0.57, 7.01)	
	p-value [4]	0.2790	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.03 (0.57, 7.26)	
	p-value [4]	0.2774	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2160	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Reproductive system and breast disorders, PT: Vulvovaginal dryness	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.38 (0.70, 8.14)	
	p-value [3]	0.1533	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.39 (0.70, 8.18)	
	p-value [3]	0.1508	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.83 (0.84, 9.57)	
	p-value [4]	0.0934	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.91 (0.84, 10.02)	
	p-value [4]	0.0912	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.0383	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	242 (54.5)	98 (44.1)
	Number of censored subjects, n (%)	202 (45.5)	124 (55.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	2.5 (1.4, 3.7)	4.6 (2.4, 5.3)
	Median (95% CI)	14.9 (11.3, 22.3)	22.1 (11.1, 57.2)
	75%-ile (95% CI)	81.3 (50.8, NE)	78.9 (57.2, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.93, 1.49)	
	p-value [3]	0.1727	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.93, 1.49)	
	p-value [3]	0.1769	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.23 (1.04, 1.46)	
	p-value [4]	0.0155	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.52 (1.10, 2.10)	
	p-value [4]	0.0119	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.10 (0.02, 0.18)	
	p-value [4]	0.0112	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	Number of subjects with events, n (%)	127 (28.6)	48 (21.6)
	Number of censored subjects, n (%)	317 (71.4)	174 (78.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	16.5 (12.8, 21.5)	21.8 (13.3, 40.9)
	Median (95% CI)	NE (57.1, NE)	NE (48.5, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.82, 1.59)	
	p-value [3]	0.4459	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.81, 1.59)	
	p-value [3]	0.4529	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.32 (0.99, 1.77)	
	p-value [4]	0.0589	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.45 (0.99, 2.12)	
	p-value [4]	0.0543	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.00, 0.14)	
	p-value [4]	0.0459	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	79 (17.8)	35 (15.8)
	Number of censored subjects, n (%)	365 (82.2)	187 (84.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	64.9 (34.1, NE)	78.4 (23.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (94.0, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.97 (0.65, 1.44)	
	p-value [3]	0.8645	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.96 (0.64, 1.43)	
	p-value [3]	0.8353	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.13 (0.78, 1.62)	
	p-value [4]	0.5148	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.16 (0.75, 1.79)	
	p-value [4]	0.5129	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.04, 0.08)	
	p-value [4]	0.5057	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea exertional	Number of subjects with events, n (%)	16 (3.6)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	428 (96.4)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.87 (0.37, 2.04)	
	p-value [3]	0.7510	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.87 (0.37, 2.03)	
	p-value [3]	0.7390	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.00 (0.43, 2.30)	
	p-value [4]	1.0000	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.42, 2.37)	
	p-value [4]	1.0000	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.03, 0.03)	
	p-value [4]	1.0000	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Epistaxis	Number of subjects with events, n (%)	43 (9.7)	16 (7.2)
	Number of censored subjects, n (%)	401 (90.3)	206 (92.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.23 (0.69, 2.19)	
	p-value [3]	0.4733	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.23 (0.69, 2.19)	
	p-value [3]	0.4802	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.34 (0.77, 2.33)	
	p-value [4]	0.2932	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.38 (0.76, 2.51)	
	p-value [4]	0.2905	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.02, 0.07)	
	p-value [4]	0.2670	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Nasal congestion	Number of subjects with events, n (%)	23 (5.2)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	421 (94.8)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (96.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (96.2, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.52, 2.61)	
	p-value [3]	0.7126	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.51, 2.55)	
	p-value [3]	0.7574	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.44 (0.65, 3.16)	
	p-value [4]	0.3668	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.46 (0.64, 3.32)	
	p-value [4]	0.3652	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.02, 0.05)	
	p-value [4]	0.3347	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Nasal dryness	Number of subjects with events, n (%)	11 (2.5)	1 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	433 (97.5)	221 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.00 (0.64, 38.76)	
	p-value [3]	0.0874	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.02 (0.65, 38.96)	
	p-value [3]	0.0861	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.50 (0.71, 42.33)	
	p-value [4]	0.1016	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	5.61 (0.72, 43.77)	
	p-value [4]	0.0996	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0189	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain	Number of subjects with events, n (%)	49 (11.0)	9 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	395 (89.0)	213 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (70.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.34 (1.15, 4.77)	
	p-value [3]	0.0159	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.34 (1.15, 4.77)	
	p-value [3]	0.0160	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.72 (1.36, 5.44)	
	p-value [4]	0.0046	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.94 (1.41, 6.09)	
	p-value [4]	0.0038	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.03, 0.11)	
	p-value [4]	0.0005	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pleural effusion	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.02 (0.68, 13.35)	
	p-value [3]	0.1255	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.98 (0.68, 13.19)	
	p-value [3]	0.1300	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.50 (0.80, 15.27)	
	p-value [4]	0.0955	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.58 (0.81, 15.90)	
	p-value [4]	0.0934	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0310	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Productive cough	Number of subjects with events, n (%)	19 (4.3)	10 (4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	425 (95.7)	212 (95.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.70 (0.32, 1.52)	
	p-value [3]	0.3641	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.70 (0.32, 1.52)	
	p-value [3]	0.3674	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.95 (0.45, 2.01)	
	p-value [4]	0.8932	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.43, 2.07)	
	p-value [4]	0.8932	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.04, 0.03)	
	p-value [4]	0.8941	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Rhinitis allergic	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.34 (0.37, 4.90)	
	p-value [3]	0.6559	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.34 (0.37, 4.89)	
	p-value [3]	0.6577	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.46, 6.00)	
	p-value [4]	0.4341	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.46, 6.17)	
	p-value [4]	0.4332	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Rhinorrhoea	Number of subjects with events, n (%)	23 (5.2)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	421 (94.8)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.39 (0.82, 6.92)	
	p-value [3]	0.0983	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.40 (0.83, 6.95)	
	p-value [3]	0.0966	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.88 (1.01, 8.21)	
	p-value [4]	0.0486	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.98 (1.02, 8.72)	
	p-value [4]	0.0465	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.0143	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Upper-airway cough syndrome	Number of subjects with events, n (%)	11 (2.5)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	433 (97.5)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (57.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.14 (0.47, 9.70)	
	p-value [3]	0.3146	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.12 (0.47, 9.64)	
	p-value [3]	0.3181	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.75 (0.61, 12.30)	
	p-value [4]	0.1856	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.79 (0.61, 12.72)	
	p-value [4]	0.1838	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.1051	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	257 (57.9)	92 (41.4)
	Number of censored subjects, n (%)	187 (42.1)	130 (58.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	2.5 (1.6, 2.9)	3.7 (2.8, 5.6)
	Median (95% CI)	9.3 (7.3, 12.0)	25.7 (11.4, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (40.3, NE)	NE (74.6, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.43 (1.12, 1.81)	
	p-value [3]	0.0034	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.43 (1.12, 1.81)	
	p-value [3]	0.0034	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.40 (1.17, 1.66)	
	p-value [4]	0.0002	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.94 (1.40, 2.69)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.16 (0.08, 0.24)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Alopecia	Number of subjects with events, n (%)	150 (33.8)	36 (16.2)
	Number of censored subjects, n (%)	294 (66.2)	186 (83.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	7.6 (6.3, 9.3)	NE (12.1, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.00 (1.39, 2.88)	
	p-value [3]	0.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.01 (1.40, 2.89)	
	p-value [3]	0.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.08 (1.50, 2.89)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.64 (1.75, 3.96)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.18 (0.11, 0.24)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Dry skin	Number of subjects with events, n (%)	66 (14.9)	16 (7.2)
	Number of censored subjects, n (%)	378 (85.1)	206 (92.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	93.5 (41.5, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.76 (1.02, 3.05)	
	p-value [3]	0.0395	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.76 (1.02, 3.05)	
	p-value [3]	0.0404	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.06 (1.22, 3.48)	
	p-value [4]	0.0066	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.25 (1.27, 3.98)	
	p-value [4]	0.0055	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.03, 0.12)	
	p-value [4]	0.0016	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Erythema	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	10 (4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	212 (95.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.54 (0.24, 1.21)	
	p-value [3]	0.1286	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.53 (0.23, 1.21)	
	p-value [3]	0.1257	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.70 (0.32, 1.55)	
	p-value [4]	0.3794	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.69 (0.30, 1.58)	
	p-value [4]	0.3802	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.05, 0.02)	
	p-value [4]	0.4043	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Hyperhidrosis	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.9)	1 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	431 (97.1)	221 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.68 (0.74, 43.49)	
	p-value [3]	0.0587	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.72 (0.75, 43.77)	
	p-value [3]	0.0575	
	Relative Risk (95% CI) [4]	6.50 (0.86, 49.37)	
	p-value [4]	0.0704	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	6.67 (0.87, 51.29)	
	p-value [4]	0.0684	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.0069	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Nail disorder	Number of subjects with events, n (%)	15 (3.4)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	429 (96.6)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.14 (0.62, 7.40)	
	p-value [3]	0.2180	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.14 (0.62, 7.39)	
	p-value [3]	0.2186	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.50 (0.73, 8.55)	
	p-value [4]	0.1440	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.55 (0.73, 8.91)	
	p-value [4]	0.1418	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0794	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Night sweats	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.61 (0.53, 4.89)	
	p-value [3]	0.3996	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.61 (0.53, 4.89)	
	p-value [3]	0.3978	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.75 (0.58, 5.25)	
	p-value [4]	0.3185	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.77 (0.58, 5.46)	
	p-value [4]	0.3169	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2674	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	10.52 (0.62, 178.77)	
	p-value [4]	0.1034	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	10.75 (0.63, 184.36)	
	p-value [4]	0.1014	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.0014	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Pruritus	Number of subjects with events, n (%)	49 (11.0)	11 (5.0)
	Number of censored subjects, n (%)	395 (89.0)	211 (95.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (66.5, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.93 (1.00, 3.71)	
	p-value [3]	0.0463	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.93 (1.00, 3.71)	
	p-value [3]	0.0463	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.23 (1.18, 4.20)	
	p-value [4]	0.0133	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.38 (1.21, 4.67)	
	p-value [4]	0.0118	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.02, 0.10)	
	p-value [4]	0.0035	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Rash	Number of subjects with events, n (%)	76 (17.1)	24 (10.8)
	Number of censored subjects, n (%)	368 (82.9)	198 (89.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	83.4 (43.3, NE)	NE (27.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.40 (0.88, 2.22)	
	p-value [3]	0.1506	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.40 (0.88, 2.22)	
	p-value [3]	0.1496	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.58 (1.03, 2.43)	
	p-value [4]	0.0361	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.70 (1.04, 2.78)	
	p-value [4]	0.0332	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.01, 0.12)	
	p-value [4]	0.0216	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Rash maculo-papular	Number of subjects with events, n (%)	11 (2.5)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	433 (97.5)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (61.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (0.37, 4.93)	
	p-value [3]	0.6419	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (0.36, 4.83)	
	p-value [3]	0.6690	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.83 (0.52, 6.50)	
	p-value [4]	0.3482	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.85 (0.51, 6.72)	
	p-value [4]	0.3469	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2925	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Skin lesion	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.9)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	431 (97.1)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.28 (0.42, 3.95)	
	p-value [3]	0.6645	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.27 (0.41, 3.91)	
	p-value [3]	0.6796	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.63 (0.54, 4.93)	
	p-value [4]	0.3909	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.64 (0.53, 5.10)	
	p-value [4]	0.3896	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3475	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	155 (34.9)	92 (41.4)
	Number of censored subjects, n (%)	289 (65.1)	130 (58.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	9.2 (3.8, 13.4)	1.8 (0.9, 3.3)
	Median (95% CI)	87.1 (39.6, NE)	38.7 (18.8, 80.9)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	80.9 (80.4, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.68 (0.52, 0.88)	
	p-value [3]	0.0033	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.67 (0.52, 0.87)	
	p-value [3]	0.0025	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.84 (0.69, 1.03)	
	p-value [4]	0.0952	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.76 (0.54, 1.05)	
	p-value [4]	0.1004	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.07 (-0.14, 0.01)	
	p-value [4]	0.1030	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Vascular disorders, PT: Hot flush	Number of subjects with events, n (%)	100 (22.5)	69 (31.1)
	Number of censored subjects, n (%)	344 (77.5)	153 (68.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	49.8 (11.1, NE)	3.3 (1.2, 7.5)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.63 (0.46, 0.86)	
	p-value [3]	0.0029	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.62 (0.46, 0.85)	
	p-value [3]	0.0024	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.72 (0.56, 0.94)	
	p-value [4]	0.0156	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.64 (0.45, 0.92)	
	p-value [4]	0.0171	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.09 (-0.16, -0.01)	
	p-value [4]	0.0202	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	43 (9.7)	24 (10.8)
	Number of censored subjects, n (%)	401 (90.3)	198 (89.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (69.8, NE)	83.2 (57.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (83.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.68 (0.41, 1.12)	
	p-value [3]	0.1301	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.68 (0.41, 1.12)	
	p-value [3]	0.1282	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.90 (0.56, 1.44)	
	p-value [4]	0.6483	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.88 (0.52, 1.50)	
	p-value [4]	0.6489	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.06, 0.04)	
	p-value [4]	0.6540	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Vascular disorders, PT: Lymphoedema	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.93 (0.33, 2.65)	
	p-value [3]	0.8904	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.32, 2.63)	
	p-value [3]	0.8786	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.20 (0.43, 3.36)	
	p-value [4]	0.7288	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.21 (0.42, 3.47)	
	p-value [4]	0.7286	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.7204	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	14.53 (0.87, 242.50)	
	p-value [4]	0.0624	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	14.99 (0.89, 252.42)	
	p-value [4]	0.0602	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.02, 0.05)	
	p-value [4]	0.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.92 (0.67, 12.73)	
	p-value [3]	0.1343	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.95 (0.68, 12.82)	
	p-value [3]	0.1311	
	Relative Risk (95% CI) [4]	4.25 (0.99, 18.23)	
	p-value [4]	0.0515	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	4.38 (1.00, 19.13)	
	p-value [4]	0.0496	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.0083	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.17 (0.63, 7.43)	
	p-value [3]	0.2062	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.18 (0.64, 7.46)	
	p-value [3]	0.2038	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.83 (0.84, 9.57)	
	p-value [4]	0.0934	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.91 (0.84, 10.02)	
	p-value [4]	0.0912	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.0383	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	20 (4.5)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	424 (95.5)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (94.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.49 (0.74, 8.45)	
	p-value [3]	0.1293	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.49 (0.74, 8.45)	
	p-value [3]	0.1294	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.33 (1.00, 11.10)	
	p-value [4]	0.0498	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.44 (1.01, 11.71)	
	p-value [4]	0.0478	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.0118	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	32 (7.2)	12 (5.4)
	Number of censored subjects, n (%)	412 (92.8)	210 (94.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (80.0, NE)	78.9 (78.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.46, 1.78)	
	p-value [3]	0.7735	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.90 (0.46, 1.77)	
	p-value [3]	0.7705	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.33 (0.70, 2.54)	
	p-value [4]	0.3810	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.36 (0.69, 2.69)	
	p-value [4]	0.3791	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.02, 0.06)	
	p-value [4]	0.3559	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	15 (3.4)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	429 (96.6)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (72.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.29 (0.42, 3.91)	
	p-value [3]	0.6573	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.29 (0.42, 3.91)	
	p-value [3]	0.6548	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.88 (0.63, 5.58)	
	p-value [4]	0.2588	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.91 (0.62, 5.81)	
	p-value [4]	0.2570	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2028	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	5 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	217 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.76 (0.26, 2.25)	
	p-value [3]	0.6231	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.76 (0.26, 2.24)	
	p-value [3]	0.6174	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.00 (0.35, 2.89)	
	p-value [4]	1.0000	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.34, 2.96)	
	p-value [4]	1.0000	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	1.0000	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.9)	6 (2.7)
	Number of censored subjects, n (%)	431 (97.1)	216 (97.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (52.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.28, 1.98)	
	p-value [3]	0.5541	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.74 (0.28, 1.98)	
	p-value [3]	0.5528	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.08 (0.42, 2.81)	
	p-value [4]	0.8694	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.09 (0.41, 2.90)	
	p-value [4]	0.8693	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.8676	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.9)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	431 (97.1)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.65 (0.27, 1.59)	
	p-value [3]	0.3460	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.66 (0.27, 1.60)	
	p-value [3]	0.3515	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.81 (0.34, 1.93)	
	p-value [4]	0.6383	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.81 (0.33, 1.98)	
	p-value [4]	0.6387	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.04, 0.02)	
	p-value [4]	0.6491	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	280 (63.1)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	164 (36.9)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.8 (0.5, 0.9)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	6.4 (2.8, 10.2)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	56.3 (43.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	28.49 (13.46, 60.34)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	28.53 (13.47, 60.40)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	20.00 (9.61, 41.61)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	52.44 (24.11, 114.06)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.60 (0.55, 0.65)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	31 (7.0)	4 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	413 (93.0)	218 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.08 (1.08, 8.76)	
	p-value [3]	0.0261	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.09 (1.09, 8.79)	
	p-value [3]	0.0256	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.88 (1.39, 10.84)	
	p-value [4]	0.0099	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	4.09 (1.43, 11.74)	
	p-value [4]	0.0088	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.02, 0.08)	
	p-value [4]	0.0006	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Febrile neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	10.52 (0.62, 178.77)	
	p-value [4]	0.1034	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	10.75 (0.63, 184.36)	
	p-value [4]	0.1014	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.0014	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	75 (16.9)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	369 (83.1)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (45.6, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	75.67 (4.71, 1215.24)	
	p-value [4]	0.0023	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	90.93 (5.61, 1474.38)	
	p-value [4]	0.0015	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.17 (0.13, 0.20)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	261 (58.8)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	183 (41.2)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.9 (0.6, 1.0)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	9.2 (4.6, 14.3)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (54.8, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	90.24 (22.46, 362.59)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	90.07 (22.42, 361.90)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	65.25 (16.39, 259.84)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	156.89 (38.50, 639.36)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.58 (0.53, 0.63)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.10 (0.71, 13.51)	
	p-value [3]	0.1119	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.12 (0.72, 13.58)	
	p-value [3]	0.1096	
	Relative Risk (95% CI) [4]	4.25 (0.99, 18.23)	
	p-value [4]	0.0515	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	4.38 (1.00, 19.13)	
	p-value [4]	0.0496	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.0083	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.3)	1 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	434 (97.7)	221 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (92.9, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.07 (0.38, 24.55)	
	p-value [3]	0.2657	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.18 (0.40, 25.25)	
	p-value [3]	0.2478	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.00 (0.64, 38.81)	
	p-value [4]	0.1237	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	5.09 (0.65, 40.03)	
	p-value [4]	0.1218	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0310	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	36 (8.1)	13 (5.9)
	Number of censored subjects, n (%)	408 (91.9)	209 (94.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (64.5, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.08 (0.57, 2.05)	
	p-value [3]	0.8059	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.08 (0.57, 2.05)	
	p-value [3]	0.8079	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.38 (0.75, 2.56)	
	p-value [4]	0.2984	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.42 (0.74, 2.73)	
	p-value [4]	0.2960	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.02, 0.06)	
	p-value [4]	0.2696	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	50 (11.3)	6 (2.7)
	Number of censored subjects, n (%)	394 (88.7)	216 (97.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	94.2 (73.9, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.30 (1.41, 7.71)	
	p-value [3]	0.0035	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.32 (1.42, 7.75)	
	p-value [3]	0.0033	
	Relative Risk (95% CI) [4]	4.17 (1.81, 9.57)	
	p-value [4]	0.0008	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	4.57 (1.93, 10.83)	
	p-value [4]	0.0006	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.09 (0.05, 0.12)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	12.53 (0.75, 210.63)	
	p-value [4]	0.0791	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	12.86 (0.76, 218.23)	
	p-value [4]	0.0770	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.0004	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.9)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	431 (97.1)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.55 (0.44, 5.49)	
	p-value [3]	0.4901	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.56 (0.44, 5.52)	
	p-value [3]	0.4854	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.17 (0.62, 7.52)	
	p-value [4]	0.2235	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.20 (0.62, 7.81)	
	p-value [4]	0.2217	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.1569	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	42 (9.5)	11 (5.0)
	Number of censored subjects, n (%)	402 (90.5)	211 (95.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (76.7, NE)	NE (85.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.45 (0.75, 2.83)	
	p-value [3]	0.2699	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.45 (0.74, 2.82)	
	p-value [3]	0.2738	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.91 (1.00, 3.64)	
	p-value [4]	0.0491	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.00 (1.01, 3.97)	
	p-value [4]	0.0465	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.08)	
	p-value [4]	0.0252	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.7)	3 (1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	432 (97.3)	219 (98.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.52 (0.43, 5.41)	
	p-value [3]	0.5171	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.52 (0.43, 5.43)	
	p-value [3]	0.5130	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.00 (0.57, 7.01)	
	p-value [4]	0.2790	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.03 (0.57, 7.26)	
	p-value [4]	0.2774	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2160	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	129 (29.1)	7 (3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	315 (70.9)	215 (96.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	18.4 (8.2, 27.8)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (88.2, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	9.33 (4.36, 19.97)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	9.33 (4.36, 19.96)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	9.21 (4.38, 19.38)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	12.58 (5.77, 27.44)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.26 (0.21, 0.31)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	14.53 (0.87, 242.50)	
	p-value [4]	0.0624	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	14.99 (0.89, 252.42)	
	p-value [4]	0.0602	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.02, 0.05)	
	p-value [4]	0.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.9)	2 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	431 (97.1)	220 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.69 (0.61, 11.97)	
	p-value [3]	0.1757	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.70 (0.61, 11.99)	
	p-value [3]	0.1747	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.25 (0.74, 14.28)	
	p-value [4]	0.1185	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.32 (0.74, 14.83)	
	p-value [4]	0.1165	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0471	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	79 (17.8)	1 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	365 (82.2)	221 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	74.1 (39.6, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	38.47 (5.35, 276.58)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	38.55 (5.36, 277.15)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	39.50 (5.53, 282.04)	
	p-value [4]	0.0002	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	47.83 (6.61, 346.23)	
	p-value [4]	0.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.17 (0.14, 0.21)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	49 (11.0)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	395 (89.0)	222 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	49.61 (3.07, 800.59)	
	p-value [4]	0.0059	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	55.70 (3.42, 907.33)	
	p-value [4]	0.0048	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.11 (0.08, 0.14)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	23 (5.2)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	421 (94.8)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.08 (0.48, 2.43)	
	p-value [3]	0.8530	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.08 (0.48, 2.44)	
	p-value [3]	0.8438	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.44 (0.65, 3.16)	
	p-value [4]	0.3668	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.46 (0.64, 3.32)	
	p-value [4]	0.3652	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.02, 0.05)	
	p-value [4]	0.3347	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	24 (5.4)	8 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	420 (94.6)	214 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (71.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.04 (0.47, 2.35)	
	p-value [3]	0.9150	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.05 (0.47, 2.36)	
	p-value [3]	0.9027	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.69, 3.28)	
	p-value [4]	0.3106	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.53 (0.68, 3.46)	
	p-value [4]	0.3086	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.2743	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	17 (3.8)	12 (5.4)
	Number of censored subjects, n (%)	427 (96.2)	210 (94.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (52.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.52 (0.24, 1.09)	
	p-value [3]	0.0790	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.52 (0.24, 1.09)	
	p-value [3]	0.0779	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.71 (0.34, 1.46)	
	p-value [4]	0.3487	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.70 (0.33, 1.49)	
	p-value [4]	0.3496	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.05, 0.02)	
	p-value [4]	0.3731	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.2)	1 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	430 (96.8)	221 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.24 (0.69, 40.04)	
	p-value [3]	0.0747	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.27 (0.69, 40.29)	
	p-value [3]	0.0734	
	Relative Risk (95% CI) [4]	7.00 (0.93, 52.89)	
	p-value [4]	0.0593	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	7.20 (0.94, 55.07)	
	p-value [4]	0.0574	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.0042	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	20 (4.5)	9 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	424 (95.5)	213 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.93 (0.42, 2.05)	
	p-value [3]	0.8626	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.93 (0.42, 2.05)	
	p-value [3]	0.8541	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.11 (0.51, 2.40)	
	p-value [4]	0.7886	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.12 (0.50, 2.49)	
	p-value [4]	0.7884	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.03, 0.04)	
	p-value [4]	0.7848	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	27 (6.1)	14 (6.3)
	Number of censored subjects, n (%)	417 (93.9)	208 (93.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.73 (0.38, 1.41)	
	p-value [3]	0.3479	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.74 (0.38, 1.41)	
	p-value [3]	0.3532	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.96 (0.52, 1.80)	
	p-value [4]	0.9092	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.96 (0.49, 1.87)	
	p-value [4]	0.9092	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.04, 0.04)	
	p-value [4]	0.9098	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444)	Placebo + Letrozole (N=222)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	23 (5.2)	14 (6.3)
	Number of censored subjects, n (%)	421 (94.8)	208 (93.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.64 (0.33, 1.26)	
	p-value [3]	0.1934	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.64 (0.33, 1.26)	
	p-value [3]	0.1954	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.82 (0.43, 1.56)	
	p-value [4]	0.5497	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.81 (0.41, 1.61)	
	p-value [4]	0.5504	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.05, 0.03)	
	p-value [4]	0.5618	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444) n (%)	Placebo + Letrozole (N=222) n (%)
Subjects with events	63 (14.2)	13 (5.9)
Blood and lymphatic system disorders	11 (2.5)	0
Neutropenia	9 (2.0)	0
Anaemia	2 (0.5)	0
Investigations	9 (2.0)	0
Alanine aminotransferase increased	3 (0.7)	0
Aspartate aminotransferase increased	3 (0.7)	0
Blood creatinine increased	1 (0.2)	0
Neutrophil count decreased	2 (0.5)	0
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.2)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (0.9)	4 (1.8)
Gastric cancer	1 (0.2)	1 (0.5)
Acute leukaemia	0	1 (0.5)
Cervix carcinoma	0	1 (0.5)
Malignant melanoma	2 (0.5)	0
Bladder cancer	1 (0.2)	0
Papillary thyroid cancer	0	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	7 (1.6)	1 (0.5)
Fatigue	3 (0.7)	1 (0.5)
Death	1 (0.2)	0
Disease progression	1 (0.2)	0
General physical health deterioration	1 (0.2)	0
Sudden death	1 (0.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (1.1)	2 (0.9)
Dysphonia	1 (0.2)	0
Pulmonary embolism	1 (0.2)	1 (0.5)
Pulmonary fibrosis	1 (0.2)	0
Pneumonitis	1 (0.2)	0
Respiratory failure	1 (0.2)	0
Tracheomalacia	0	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	4 (0.9)	0
Diarrhoea	3 (0.7)	0
Abdominal pain upper	1 (0.2)	0
Infections and infestations	3 (0.7)	3 (1.4)
Lower respiratory tract infection	1 (0.2)	1 (0.5)
Aspergillus infection	1 (0.2)	0
Bronchiolitis	1 (0.2)	0
COVID-19	0	1 (0.5)
Spontaneous bacterial peritonitis	0	1 (0.5)
Cardiac disorders	5 (1.1)	1 (0.5)
Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0
Cardiac arrest	0	1 (0.5)
Cardiogenic shock	1 (0.2)	0
Cardiovascular insufficiency	1 (0.2)	0
Myocardial infarction	1 (0.2)	0
Pericardial effusion	1 (0.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (0.5)	0
Arthralgia	1 (0.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444) n (%)	Placebo + Letrozole (N=222) n (%)
Myalgia	1 (0.2)	0
Renal and urinary disorders	3 (0.7)	0
Acute kidney injury	2 (0.5)	0
Renal impairment	1 (0.2)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (0.9)	0
Rash	2 (0.5)	0
Dermatitis	1 (0.2)	0
Rash maculo-papular	1 (0.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2)	1 (0.5)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.2)	0
Spinal fracture	0	1 (0.5)
Vascular disorders	2 (0.5)	0
Giant cell arteritis	1 (0.2)	0
Hypertension	1 (0.2)	0
Endocrine disorders	0	1 (0.5)
Hypercalcaemia of malignancy	0	1 (0.5)
Eye disorders	1 (0.2)	0
Blindness	1 (0.2)	0
Nervous system disorders	1 (0.2)	0
Cerebral haemorrhage	1 (0.2)	0
Psychiatric disorders	0	1 (0.5)
Depression	0	1 (0.5)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.2)	0
Female genital tract fistula	1 (0.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444) n (%)	Placebo + Letrozole (N=222) n (%)
Subjects with events	40 (9.0)	12 (5.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (0.9)	4 (1.8)
Gastric cancer	1 (0.2)	1 (0.5)
Acute leukaemia	0	1 (0.5)
Cervix carcinoma	0	1 (0.5)
Malignant melanoma	2 (0.5)	0
Bladder cancer	1 (0.2)	0
Papillary thyroid cancer	0	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	6 (1.4)	1 (0.5)
Fatigue	2 (0.5)	1 (0.5)
Death	1 (0.2)	0
Disease progression	1 (0.2)	0
General physical health deterioration	1 (0.2)	0
Sudden death	1 (0.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (1.1)	1 (0.5)
Dysphonia	1 (0.2)	0
Pulmonary embolism	1 (0.2)	1 (0.5)
Pulmonary fibrosis	1 (0.2)	0
Pneumonitis	1 (0.2)	0
Respiratory failure	1 (0.2)	0
Cardiac disorders	5 (1.1)	1 (0.5)
Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0
Cardiac arrest	0	1 (0.5)
Cardiogenic shock	1 (0.2)	0
Cardiovascular insufficiency	1 (0.2)	0
Myocardial infarction	1 (0.2)	0
Pericardial effusion	1 (0.2)	0
Gastrointestinal disorders	3 (0.7)	0
Diarrhoea	2 (0.5)	0
Abdominal pain upper	1 (0.2)	0
Infections and infestations	2 (0.5)	3 (1.4)
Lower respiratory tract infection	1 (0.2)	1 (0.5)
Aspergillus infection	1 (0.2)	0
COVID-19	0	1 (0.5)
Spontaneous bacterial peritonitis	0	1 (0.5)
Investigations	3 (0.7)	0
Alanine aminotransferase increased	2 (0.5)	0
Blood creatinine increased	1 (0.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.2)	0
Blood and lymphatic system disorders	4 (0.9)	0
Neutropenia	3 (0.7)	0
Anaemia	1 (0.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2)	1 (0.5)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.2)	0
Spinal fracture	0	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.2)	0
Arthralgia	1 (0.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444) n (%)	Placebo + Letrozole (N=222) n (%)
Nervous system disorders	2 (0.5)	0
Cerebral haemorrhage	1 (0.2)	0
Cerebrovascular accident	1 (0.2)	0
Renal and urinary disorders	1 (0.2)	0
Acute kidney injury	1 (0.2)	0
Vascular disorders	2 (0.5)	0
Giant cell arteritis	1 (0.2)	0
Hypertension	1 (0.2)	0
Endocrine disorders	0	1 (0.5)
Hypercalcaemia of malignancy	0	1 (0.5)
Psychiatric disorders	0	1 (0.5)
Depression	0	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.2)	0
Rash	1 (0.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444) n (%)	Placebo + Letrozole (N=222) n (%)
Subjects with events	39 (8.8)	12 (5.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (0.9)	4 (1.8)
Gastric cancer	1 (0.2)	1 (0.5)
Acute leukaemia	0	1 (0.5)
Cervix carcinoma	0	1 (0.5)
Malignant melanoma	2 (0.5)	0
Bladder cancer	1 (0.2)	0
Papillary thyroid cancer	0	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	6 (1.4)	1 (0.5)
Fatigue	2 (0.5)	1 (0.5)
Death	1 (0.2)	0
Disease progression	1 (0.2)	0
General physical health deterioration	1 (0.2)	0
Sudden death	1 (0.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (1.1)	1 (0.5)
Dysphonia	1 (0.2)	0
Pulmonary embolism	1 (0.2)	1 (0.5)
Pulmonary fibrosis	1 (0.2)	0
Pneumonitis	1 (0.2)	0
Respiratory failure	1 (0.2)	0
Cardiac disorders	5 (1.1)	1 (0.5)
Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0
Cardiac arrest	0	1 (0.5)
Cardiogenic shock	1 (0.2)	0
Cardiovascular insufficiency	1 (0.2)	0
Myocardial infarction	1 (0.2)	0
Pericardial effusion	1 (0.2)	0
Gastrointestinal disorders	3 (0.7)	0
Diarrhoea	2 (0.5)	0
Abdominal pain upper	1 (0.2)	0
Infections and infestations	2 (0.5)	3 (1.4)
Lower respiratory tract infection	1 (0.2)	1 (0.5)
Aspergillus infection	1 (0.2)	0
COVID-19	0	1 (0.5)
Spontaneous bacterial peritonitis	0	1 (0.5)
Investigations	3 (0.7)	0
Alanine aminotransferase increased	2 (0.5)	0
Blood creatinine increased	1 (0.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.2)	0
Blood and lymphatic system disorders	4 (0.9)	0
Neutropenia	3 (0.7)	0
Anaemia	1 (0.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2)	1 (0.5)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.2)	0
Spinal fracture	0	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.2)	0
Arthralgia	1 (0.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=444) n (%)	Placebo + Letrozole (N=222) n (%)
Renal and urinary disorders	1 (0.2)	0
Acute kidney injury	1 (0.2)	0
Vascular disorders	2 (0.5)	0
Giant cell arteritis	1 (0.2)	0
Hypertension	1 (0.2)	0
Endocrine disorders	0	1 (0.5)
Hypercalcaemia of malignancy	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	1 (0.2)	0
Cerebral haemorrhage	1 (0.2)	0
Psychiatric disorders	0	1 (0.5)
Depression	0	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.2)	0
Rash	1 (0.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.

Anhang 4-G 1.11.49: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	116 (69.0)	28 (16.4)
	Number of censored subjects, n (%)	52 (31.0)	143 (83.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.5)	26.7 (17.5, NE)
	Median (95% CI)	1.7 (0.7, 6.5)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	31.4 (19.6, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.48 (4.28, 9.81)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.44 (4.26, 9.75)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	4.22 (2.96, 6.01)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	11.39 (6.77, 19.18)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.53 (0.44, 0.62)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	65 (38.7)	13 (7.6)
	Number of censored subjects, n (%)	103 (61.3)	158 (92.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	7.5 (1.9, 17.7)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	38.4 (22.2, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.65 (3.11, 10.26)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.57 (3.07, 10.10)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.09 (2.92, 8.88)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	7.67 (4.02, 14.62)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.31 (0.23, 0.39)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	48 (28.6)	8 (4.7)
	Number of censored subjects, n (%)	120 (71.4)	163 (95.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	2.8 (0.5, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.00 (3.31, 14.81)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.07 (3.35, 14.96)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	6.11 (2.98, 12.52)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	8.15 (3.72, 17.86)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.24 (0.16, 0.31)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	74 (44.0)	12 (7.0)
	Number of censored subjects, n (%)	94 (56.0)	159 (93.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.7)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	41.6 (13.9, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.79 (4.23, 14.35)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.83 (4.25, 14.42)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	6.28 (3.54, 11.12)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	10.43 (5.39, 20.20)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.37 (0.29, 0.45)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytopenia	Number of subjects with events, n (%)	23 (13.7)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	145 (86.3)	171 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (28.1, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	47.83 (2.93, 781.20)	
	p-value [4]	0.0066	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	55.40 (3.34, 920.02)	
	p-value [4]	0.0051	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.14 (0.08, 0.19)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	26 (15.5)	28 (16.4)
	Number of censored subjects, n (%)	142 (84.5)	143 (83.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	46.6 (31.3, NE)	42.5 (18.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.81 (0.47, 1.39)	
	p-value [3]	0.4481	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.81 (0.47, 1.38)	
	p-value [3]	0.4367	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.95 (0.58, 1.54)	
	p-value [4]	0.8213	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.94 (0.52, 1.67)	
	p-value [4]	0.8213	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.09, 0.07)	
	p-value [4]	0.8212	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	47 (28.0)	39 (22.8)
	Number of censored subjects, n (%)	121 (72.0)	132 (77.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	11.5 (5.8, 23.1)	22.3 (11.1, 44.2)
	Median (95% CI)	NE (44.5, NE)	NE (44.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.76, 1.78)	
	p-value [3]	0.4891	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.75, 1.76)	
	p-value [3]	0.5085	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.23 (0.85, 1.77)	
	p-value [4]	0.2757	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.31 (0.80, 2.15)	
	p-value [4]	0.2748	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (-0.04, 0.14)	
	p-value [4]	0.2736	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Eye disorders, PT: Cataract	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.1)	10 (5.8)
	Number of censored subjects, n (%)	156 (92.9)	161 (94.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (44.3, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.08 (0.46, 2.50)	
	p-value [3]	0.8625	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.47, 2.53)	
	p-value [3]	0.8421	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.22 (0.54, 2.75)	
	p-value [4]	0.6291	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.24 (0.52, 2.95)	
	p-value [4]	0.6290	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.04, 0.07)	
	p-value [4]	0.6286	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	68 (40.5)	50 (29.2)
	Number of censored subjects, n (%)	100 (59.5)	121 (70.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	3.2 (1.4, 5.7)	15.8 (3.4, 24.3)
	Median (95% CI)	NE (24.6, NE)	42.3 (31.4, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.96, 1.99)	
	p-value [3]	0.0835	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.96, 1.99)	
	p-value [3]	0.0823	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.38 (1.03, 1.86)	
	p-value [4]	0.0317	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.65 (1.05, 2.58)	
	p-value [4]	0.0304	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.11 (0.01, 0.21)	
	p-value [4]	0.0289	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation	Number of subjects with events, n (%)	6 (3.6)	10 (5.8)
	Number of censored subjects, n (%)	162 (96.4)	161 (94.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.59 (0.22, 1.64)	
	p-value [3]	0.3087	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.59 (0.21, 1.63)	
	p-value [3]	0.3021	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.61 (0.23, 1.64)	
	p-value [4]	0.3287	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.60 (0.21, 1.68)	
	p-value [4]	0.3277	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.07, 0.02)	
	p-value [4]	0.3213	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	18 (10.7)	14 (8.2)
	Number of censored subjects, n (%)	150 (89.3)	157 (91.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (42.3, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.21 (0.60, 2.43)	
	p-value [3]	0.5961	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.60, 2.42)	
	p-value [3]	0.6045	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.31 (0.67, 2.55)	
	p-value [4]	0.4280	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.35 (0.65, 2.80)	
	p-value [4]	0.4275	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.04, 0.09)	
	p-value [4]	0.4263	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Mouth ulceration	Number of subjects with events, n (%)	13 (7.7)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	155 (92.3)	171 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	27.48 (1.65, 458.57)	
	p-value [4]	0.0210	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	29.78 (1.76, 505.11)	
	p-value [4]	0.0188	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.04, 0.12)	
	p-value [4]	0.0002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Number of subjects with events, n (%)	16 (9.5)	15 (8.8)
	Number of censored subjects, n (%)	152 (90.5)	156 (91.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (41.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.98 (0.48, 1.99)	
	p-value [3]	0.9533	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.00 (0.50, 2.03)	
	p-value [3]	0.9917	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.09 (0.55, 2.12)	
	p-value [4]	0.8103	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.09 (0.52, 2.29)	
	p-value [4]	0.8103	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.05, 0.07)	
	p-value [4]	0.8103	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Toothache	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.0)	3 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	158 (94.0)	168 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.21 (0.88, 11.72)	
	p-value [3]	0.0616	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.20 (0.88, 11.66)	
	p-value [3]	0.0617	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.39 (0.95, 12.11)	
	p-value [4]	0.0599	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.54 (0.96, 13.11)	
	p-value [4]	0.0580	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.00, 0.08)	
	p-value [4]	0.0439	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	73 (43.5)	59 (34.5)
	Number of censored subjects, n (%)	95 (56.5)	112 (65.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	3.1 (1.3, 7.1)	7.0 (3.7, 13.2)
	Median (95% CI)	50.9 (16.6, NE)	NE (23.3, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.23 (0.87, 1.73)	
	p-value [3]	0.2410	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.22 (0.86, 1.72)	
	p-value [3]	0.2574	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.26 (0.96, 1.65)	
	p-value [4]	0.0930	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.46 (0.94, 2.26)	
	p-value [4]	0.0917	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.09 (-0.01, 0.19)	
	p-value [4]	0.0899	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	17 (10.1)	14 (8.2)
	Number of censored subjects, n (%)	151 (89.9)	157 (91.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.22 (0.60, 2.47)	
	p-value [3]	0.5883	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.58, 2.39)	
	p-value [3]	0.6514	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.24 (0.63, 2.43)	
	p-value [4]	0.5382	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.26 (0.60, 2.65)	
	p-value [4]	0.5379	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.04, 0.08)	
	p-value [4]	0.5373	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Influenza like illness	Number of subjects with events, n (%)	13 (7.7)	8 (4.7)
	Number of censored subjects, n (%)	155 (92.3)	163 (95.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.46 (0.60, 3.53)	
	p-value [3]	0.3972	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.40 (0.58, 3.39)	
	p-value [3]	0.4516	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.65 (0.70, 3.89)	
	p-value [4]	0.2485	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.71 (0.69, 4.24)	
	p-value [4]	0.2473	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.02, 0.08)	
	p-value [4]	0.2426	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.0)	13 (7.6)
	Number of censored subjects, n (%)	158 (94.0)	158 (92.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.71 (0.31, 1.62)	
	p-value [3]	0.4109	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.69 (0.30, 1.59)	
	p-value [3]	0.3866	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.78 (0.35, 1.74)	
	p-value [4]	0.5471	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.77 (0.33, 1.81)	
	p-value [4]	0.5468	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.07, 0.04)	
	p-value [4]	0.5452	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	25 (14.9)	10 (5.8)
	Number of censored subjects, n (%)	143 (85.1)	161 (94.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (43.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.48 (1.19, 5.17)	
	p-value [3]	0.0123	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.50 (1.20, 5.21)	
	p-value [3]	0.0113	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.54 (1.26, 5.13)	
	p-value [4]	0.0091	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.81 (1.31, 6.06)	
	p-value [4]	0.0082	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.09 (0.03, 0.15)	
	p-value [4]	0.0059	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	52 (31.0)	53 (31.0)
	Number of censored subjects, n (%)	116 (69.0)	118 (69.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	11.5 (6.3, 15.7)	13.6 (7.3, 19.7)
	Median (95% CI)	NE (34.0, NE)	28.5 (21.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (52.5, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.63, 1.36)	
	p-value [3]	0.6856	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.90 (0.61, 1.32)	
	p-value [3]	0.5830	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.00 (0.73, 1.37)	
	p-value [4]	0.9934	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.63, 1.58)	
	p-value [4]	0.9934	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.10, 0.10)	
	p-value [4]	0.9934	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Infections and infestations, PT: Nasopharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	13 (7.7)	10 (5.8)
	Number of censored subjects, n (%)	155 (92.3)	161 (94.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.52, 2.73)	
	p-value [3]	0.6721	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.53, 2.74)	
	p-value [3]	0.6661	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.32 (0.60, 2.93)	
	p-value [4]	0.4907	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.35 (0.58, 3.17)	
	p-value [4]	0.4903	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.03, 0.07)	
	p-value [4]	0.4892	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Infections and infestations, PT: Upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	19 (11.3)	21 (12.3)
	Number of censored subjects, n (%)	149 (88.7)	150 (87.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (38.7, NE)	29.2 (27.5, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.77 (0.41, 1.43)	
	p-value [3]	0.4024	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.76 (0.41, 1.42)	
	p-value [3]	0.3899	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.92 (0.51, 1.65)	
	p-value [4]	0.7818	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.91 (0.47, 1.76)	
	p-value [4]	0.7817	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.08, 0.06)	
	p-value [4]	0.7816	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	18 (10.7)	14 (8.2)
	Number of censored subjects, n (%)	150 (89.3)	157 (91.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (43.2, NE)	NE (31.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.56, 2.30)	
	p-value [3]	0.7169	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.57, 2.31)	
	p-value [3]	0.7056	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.31 (0.67, 2.55)	
	p-value [4]	0.4280	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.35 (0.65, 2.80)	
	p-value [4]	0.4275	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.04, 0.09)	
	p-value [4]	0.4263	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	146 (86.9)	112 (65.5)
	Number of censored subjects, n (%)	22 (13.1)	59 (34.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	1.3 (0.7, 1.4)
	Median (95% CI)	0.5 (0.5, 0.5)	5.8 (3.7, 9.2)
	75%-ile (95% CI)	1.2 (0.7, 4.7)	26.0 (18.8, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.52 (1.96, 3.24)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.51 (1.95, 3.22)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.33 (1.17, 1.50)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.50 (2.02, 6.05)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.21 (0.13, 0.30)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	56 (33.3)	56 (32.7)
	Number of censored subjects, n (%)	112 (66.7)	115 (67.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	14.4 (5.6, 24.0)	10.5 (3.8, 19.0)
	Median (95% CI)	37.7 (27.4, NE)	40.9 (28.0, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (48.9, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.88 (0.61, 1.28)	
	p-value [3]	0.5038	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.89 (0.61, 1.28)	
	p-value [3]	0.5228	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.02 (0.75, 1.38)	
	p-value [4]	0.9089	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.03 (0.65, 1.61)	
	p-value [4]	0.9089	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.09, 0.11)	
	p-value [4]	0.9089	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	58 (34.5)	48 (28.1)
	Number of censored subjects, n (%)	110 (65.5)	123 (71.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	14.4 (7.8, 24.0)	14.9 (9.4, 22.6)
	Median (95% CI)	37.7 (27.4, NE)	40.9 (30.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.75, 1.62)	
	p-value [3]	0.6081	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.11 (0.75, 1.62)	
	p-value [3]	0.6028	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.23 (0.90, 1.69)	
	p-value [4]	0.2017	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.35 (0.85, 2.14)	
	p-value [4]	0.2006	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (-0.03, 0.16)	
	p-value [4]	0.1991	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Bilirubin conjugated increased	Number of subjects with events, n (%)	11 (6.5)	7 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	157 (93.5)	164 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.62 (0.63, 4.17)	
	p-value [3]	0.3162	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.61 (0.63, 4.16)	
	p-value [3]	0.3189	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.60 (0.64, 4.03)	
	p-value [4]	0.3188	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.64 (0.62, 4.34)	
	p-value [4]	0.3179	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.02, 0.07)	
	p-value [4]	0.3139	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Blood alkaline phosphatase increased	Number of subjects with events, n (%)	9 (5.4)	14 (8.2)
	Number of censored subjects, n (%)	159 (94.6)	157 (91.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (40.3, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.56 (0.24, 1.29)	
	p-value [3]	0.1678	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.56 (0.24, 1.30)	
	p-value [3]	0.1746	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.65 (0.29, 1.47)	
	p-value [4]	0.3047	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.63 (0.27, 1.51)	
	p-value [4]	0.3036	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.03 (-0.08, 0.03)	
	p-value [4]	0.2986	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Blood bilirubin increased	Number of subjects with events, n (%)	11 (6.5)	13 (7.6)
	Number of censored subjects, n (%)	157 (93.5)	158 (92.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (40.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.72 (0.32, 1.61)	
	p-value [3]	0.4190	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.72 (0.32, 1.63)	
	p-value [3]	0.4330	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.86 (0.40, 1.87)	
	p-value [4]	0.7054	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.85 (0.37, 1.96)	
	p-value [4]	0.7053	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.07, 0.04)	
	p-value [4]	0.7048	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Blood creatinine increased	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.0)	2 (1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	158 (94.0)	169 (98.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.15 (0.91, 19.03)	
	p-value [3]	0.0468	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.14 (0.90, 18.96)	
	p-value [3]	0.0470	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.09 (1.13, 22.88)	
	p-value [4]	0.0339	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	5.35 (1.15, 24.79)	
	p-value [4]	0.0321	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.09)	
	p-value [4]	0.0169	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Blood lactate dehydrogenase increased	Number of subjects with events, n (%)	11 (6.5)	8 (4.7)
	Number of censored subjects, n (%)	157 (93.5)	163 (95.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.28 (0.51, 3.19)	
	p-value [3]	0.5953	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.28 (0.52, 3.20)	
	p-value [3]	0.5904	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.40 (0.58, 3.39)	
	p-value [4]	0.4568	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.43 (0.56, 3.64)	
	p-value [4]	0.4564	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.03, 0.07)	
	p-value [4]	0.4546	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Electrocardiogram QT prolonged	Number of subjects with events, n (%)	25 (14.9)	14 (8.2)
	Number of censored subjects, n (%)	143 (85.1)	157 (91.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (43.4, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.74 (0.90, 3.36)	
	p-value [3]	0.0945	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.73 (0.90, 3.33)	
	p-value [3]	0.0982	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.82 (0.98, 3.37)	
	p-value [4]	0.0584	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.96 (0.98, 3.92)	
	p-value [4]	0.0567	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (-0.00, 0.13)	
	p-value [4]	0.0527	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Gamma-glutamyltransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	17 (10.1)	12 (7.0)
	Number of censored subjects, n (%)	151 (89.9)	159 (93.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	57.6 (57.6, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (57.6, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.64, 2.83)	
	p-value [3]	0.4309	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (0.63, 2.79)	
	p-value [3]	0.4530	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.44 (0.71, 2.93)	
	p-value [4]	0.3107	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.49 (0.69, 3.23)	
	p-value [4]	0.3098	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.03, 0.09)	
	p-value [4]	0.3073	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Haemoglobin decreased	Number of subjects with events, n (%)	19 (11.3)	3 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	149 (88.7)	168 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (33.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.75 (1.70, 19.46)	
	p-value [3]	0.0015	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.61 (1.66, 18.97)	
	p-value [3]	0.0018	
	Relative Risk (95% CI) [4]	6.45 (1.94, 21.38)	
	p-value [4]	0.0023	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	7.14 (2.07, 24.61)	
	p-value [4]	0.0018	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.10 (0.04, 0.15)	
	p-value [4]	0.0003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	110 (65.5)	19 (11.1)
	Number of censored subjects, n (%)	58 (34.5)	152 (88.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	0.5 (0.5, 0.7)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (27.7, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	9.60 (5.88, 15.66)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	9.64 (5.91, 15.73)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.89 (3.80, 9.13)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	15.17 (8.55, 26.92)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.54 (0.46, 0.63)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased	Number of subjects with events, n (%)	70 (41.7)	7 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	98 (58.3)	164 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.7 (0.7, 0.8)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	46.2 (25.1, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	12.59 (5.79, 27.41)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	12.50 (5.74, 27.19)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	10.18 (4.82, 21.49)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	16.73 (7.40, 37.85)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.38 (0.30, 0.46)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Red blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.0)	2 (1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	158 (94.0)	169 (98.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.65 (1.02, 21.27)	
	p-value [3]	0.0291	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.61 (1.01, 21.08)	
	p-value [3]	0.0301	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.09 (1.13, 22.88)	
	p-value [4]	0.0339	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	5.35 (1.15, 24.79)	
	p-value [4]	0.0321	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.09)	
	p-value [4]	0.0169	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Weight increased	Number of subjects with events, n (%)	18 (10.7)	12 (7.0)
	Number of censored subjects, n (%)	150 (89.3)	159 (93.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (53.4, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.46 (0.70, 3.03)	
	p-value [3]	0.3109	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.41 (0.68, 2.93)	
	p-value [3]	0.3571	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.53 (0.76, 3.07)	
	p-value [4]	0.2352	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.59 (0.74, 3.41)	
	p-value [4]	0.2340	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.02, 0.10)	
	p-value [4]	0.2306	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	106 (63.1)	15 (8.8)
	Number of censored subjects, n (%)	62 (36.9)	156 (91.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	0.6 (0.5, 1.7)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.41 (6.63, 19.64)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.38 (6.62, 19.59)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	7.19 (4.38, 11.82)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	17.78 (9.61, 32.91)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.54 (0.46, 0.63)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	48 (28.6)	50 (29.2)
	Number of censored subjects, n (%)	120 (71.4)	121 (70.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	15.8 (11.5, 29.1)	12.4 (5.6, 23.6)
	Median (95% CI)	47.1 (35.6, NE)	NE (36.3, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.88 (0.59, 1.31)	
	p-value [3]	0.5459	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.88 (0.59, 1.30)	
	p-value [3]	0.5152	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.98 (0.70, 1.36)	
	p-value [4]	0.8921	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.97 (0.61, 1.55)	
	p-value [4]	0.8920	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.10, 0.09)	
	p-value [4]	0.8920	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperglycaemia	Number of subjects with events, n (%)	16 (9.5)	10 (5.8)
	Number of censored subjects, n (%)	152 (90.5)	161 (94.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	47.7 (38.4, NE)	NE (48.1, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.32 (0.60, 2.92)	
	p-value [3]	0.4895	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.61, 2.97)	
	p-value [3]	0.4613	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.63 (0.76, 3.49)	
	p-value [4]	0.2090	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.69 (0.75, 3.85)	
	p-value [4]	0.2077	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.02, 0.09)	
	p-value [4]	0.2033	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypocalcaemia	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.1)	10 (5.8)
	Number of censored subjects, n (%)	156 (92.9)	161 (94.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.07 (0.46, 2.49)	
	p-value [3]	0.8702	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.47, 2.53)	
	p-value [3]	0.8386	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.22 (0.54, 2.75)	
	p-value [4]	0.6291	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.24 (0.52, 2.95)	
	p-value [4]	0.6290	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.04, 0.07)	
	p-value [4]	0.6286	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypokalaemia	Number of subjects with events, n (%)	18 (10.7)	11 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	150 (89.3)	160 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (29.2, NE)	NE (36.3, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.34 (0.63, 2.84)	
	p-value [3]	0.4488	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (0.65, 2.92)	
	p-value [3]	0.4053	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.81, 3.42)	
	p-value [4]	0.1645	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.75 (0.80, 3.82)	
	p-value [4]	0.1629	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.02, 0.10)	
	p-value [4]	0.1584	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	60 (35.7)	62 (36.3)
	Number of censored subjects, n (%)	108 (64.3)	109 (63.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	14.8 (6.3, 18.6)	5.8 (3.0, 9.3)
	Median (95% CI)	38.4 (27.9, NE)	NE (18.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.80 (0.56, 1.14)	
	p-value [3]	0.2185	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.80 (0.56, 1.14)	
	p-value [3]	0.2079	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.99 (0.74, 1.31)	
	p-value [4]	0.9171	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.98 (0.63, 1.52)	
	p-value [4]	0.9171	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.11, 0.10)	
	p-value [4]	0.9170	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	Number of subjects with events, n (%)	19 (11.3)	26 (15.2)
	Number of censored subjects, n (%)	149 (88.7)	145 (84.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (38.4, NE)	NE (15.1, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.62 (0.34, 1.13)	
	p-value [3]	0.1142	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.63 (0.35, 1.13)	
	p-value [3]	0.1182	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.74 (0.43, 1.29)	
	p-value [4]	0.2932	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.71 (0.38, 1.34)	
	p-value [4]	0.2921	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.04 (-0.11, 0.03)	
	p-value [4]	0.2893	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Number of subjects with events, n (%)	16 (9.5)	12 (7.0)
	Number of censored subjects, n (%)	152 (90.5)	159 (93.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.22 (0.58, 2.58)	
	p-value [3]	0.6049	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.23 (0.58, 2.61)	
	p-value [3]	0.5815	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.36 (0.66, 2.78)	
	p-value [4]	0.4042	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.39 (0.64, 3.05)	
	p-value [4]	0.4036	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.03, 0.08)	
	p-value [4]	0.4020	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	7 (4.2)	10 (5.8)
	Number of censored subjects, n (%)	161 (95.8)	161 (94.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.66 (0.25, 1.74)	
	p-value [3]	0.3988	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.65 (0.25, 1.71)	
	p-value [3]	0.3802	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.71 (0.28, 1.83)	
	p-value [4]	0.4807	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.70 (0.26, 1.88)	
	p-value [4]	0.4802	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.06, 0.03)	
	p-value [4]	0.4773	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	Number of subjects with events, n (%)	15 (8.9)	8 (4.7)
	Number of censored subjects, n (%)	153 (91.1)	163 (95.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (39.9, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.51 (0.64, 3.57)	
	p-value [3]	0.3476	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.52 (0.64, 3.60)	
	p-value [3]	0.3376	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.91 (0.83, 4.38)	
	p-value [4]	0.1275	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.00 (0.82, 4.84)	
	p-value [4]	0.1259	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.01, 0.10)	
	p-value [4]	0.1194	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in extremity	Number of subjects with events, n (%)	14 (8.3)	12 (7.0)
	Number of censored subjects, n (%)	154 (91.7)	159 (93.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.05 (0.49, 2.28)	
	p-value [3]	0.8930	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.07 (0.49, 2.32)	
	p-value [3]	0.8598	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.19 (0.57, 2.49)	
	p-value [4]	0.6495	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.20 (0.54, 2.69)	
	p-value [4]	0.6494	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.04, 0.07)	
	p-value [4]	0.6491	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	37 (22.0)	25 (14.6)
	Number of censored subjects, n (%)	131 (78.0)	146 (85.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	30.6 (9.6, NE)	49.9 (28.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.46 (0.88, 2.42)	
	p-value [3]	0.1452	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.43 (0.86, 2.38)	
	p-value [3]	0.1674	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.51 (0.95, 2.39)	
	p-value [4]	0.0812	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.65 (0.94, 2.89)	
	p-value [4]	0.0796	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (-0.01, 0.16)	
	p-value [4]	0.0769	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	17 (10.1)	11 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	151 (89.9)	160 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (44.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.44 (0.67, 3.08)	
	p-value [3]	0.3484	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.39 (0.65, 2.97)	
	p-value [3]	0.3963	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.57 (0.76, 3.26)	
	p-value [4]	0.2225	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.64 (0.74, 3.61)	
	p-value [4]	0.2213	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.02, 0.10)	
	p-value [4]	0.2175	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	Number of subjects with events, n (%)	13 (7.7)	7 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	155 (92.3)	164 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.81 (0.72, 4.54)	
	p-value [3]	0.1990	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.82 (0.72, 4.56)	
	p-value [3]	0.1964	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.89 (0.77, 4.62)	
	p-value [4]	0.1627	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.96 (0.76, 5.05)	
	p-value [4]	0.1611	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.01, 0.09)	
	p-value [4]	0.1543	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.1)	16 (9.4)
	Number of censored subjects, n (%)	156 (92.9)	155 (90.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (48.4, NE)	NE (23.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.63 (0.29, 1.33)	
	p-value [3]	0.2218	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.62 (0.29, 1.32)	
	p-value [3]	0.2139	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.76 (0.37, 1.56)	
	p-value [4]	0.4609	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.75 (0.34, 1.63)	
	p-value [4]	0.4603	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.08, 0.04)	
	p-value [4]	0.4582	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Psychiatric disorders, PT: Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.0)	13 (7.6)
	Number of censored subjects, n (%)	158 (94.0)	158 (92.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (25.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.61 (0.27, 1.41)	
	p-value [3]	0.2436	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.61 (0.27, 1.40)	
	p-value [3]	0.2414	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.78 (0.35, 1.74)	
	p-value [4]	0.5471	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.77 (0.33, 1.81)	
	p-value [4]	0.5468	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.07, 0.04)	
	p-value [4]	0.5452	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	9 (5.4)	10 (5.8)
	Number of censored subjects, n (%)	159 (94.6)	161 (94.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.84 (0.34, 2.06)	
	p-value [3]	0.6994	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.84 (0.34, 2.08)	
	p-value [3]	0.7082	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.92 (0.38, 2.20)	
	p-value [4]	0.8443	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.91 (0.36, 2.30)	
	p-value [4]	0.8443	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.05, 0.04)	
	p-value [4]	0.8442	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	40 (23.8)	36 (21.1)
	Number of censored subjects, n (%)	128 (76.2)	135 (78.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	21.9 (8.6, NE)	19.5 (11.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.08 (0.69, 1.70)	
	p-value [3]	0.7242	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.07 (0.68, 1.68)	
	p-value [3]	0.7658	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.13 (0.76, 1.68)	
	p-value [4]	0.5432	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.17 (0.70, 1.95)	
	p-value [4]	0.5430	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.06, 0.12)	
	p-value [4]	0.5428	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	Number of subjects with events, n (%)	27 (16.1)	22 (12.9)
	Number of censored subjects, n (%)	141 (83.9)	149 (87.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (18.5, NE)	NE (27.5, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.67, 2.08)	
	p-value [3]	0.5620	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.66, 2.04)	
	p-value [3]	0.5989	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.25 (0.74, 2.10)	
	p-value [4]	0.4027	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.30 (0.71, 2.38)	
	p-value [4]	0.4021	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.04, 0.11)	
	p-value [4]	0.4012	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.0)	2 (1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	158 (94.0)	169 (98.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.90 (1.07, 22.41)	
	p-value [3]	0.0230	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.85 (1.06, 22.17)	
	p-value [3]	0.0241	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.09 (1.13, 22.88)	
	p-value [4]	0.0339	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	5.35 (1.15, 24.79)	
	p-value [4]	0.0321	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.09)	
	p-value [4]	0.0169	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	48 (28.6)	35 (20.5)
	Number of censored subjects, n (%)	120 (71.4)	136 (79.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	7.6 (4.8, 25.6)	25.0 (7.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.89, 2.14)	
	p-value [3]	0.1422	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (0.88, 2.12)	
	p-value [3]	0.1572	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.40 (0.95, 2.04)	
	p-value [4]	0.0854	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.55 (0.94, 2.56)	
	p-value [4]	0.0839	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (-0.01, 0.17)	
	p-value [4]	0.0817	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Alopecia	Number of subjects with events, n (%)	20 (11.9)	11 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	148 (88.1)	160 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.84 (0.88, 3.85)	
	p-value [3]	0.0984	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.81 (0.87, 3.77)	
	p-value [3]	0.1095	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.85 (0.92, 3.74)	
	p-value [4]	0.0867	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.97 (0.91, 4.24)	
	p-value [4]	0.0850	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (-0.01, 0.12)	
	p-value [4]	0.0799	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Rash	Number of subjects with events, n (%)	11 (6.5)	9 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	157 (93.5)	162 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.48, 2.81)	
	p-value [3]	0.7372	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.49, 2.86)	
	p-value [3]	0.7060	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.24 (0.53, 2.92)	
	p-value [4]	0.6166	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.26 (0.51, 3.13)	
	p-value [4]	0.6164	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.04, 0.06)	
	p-value [4]	0.6160	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	11 (6.5)	14 (8.2)
	Number of censored subjects, n (%)	157 (93.5)	157 (91.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (52.1, NE)	55.1 (55.1, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (55.1, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.69 (0.31, 1.53)	
	p-value [3]	0.3587	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.67 (0.30, 1.49)	
	p-value [3]	0.3232	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.80 (0.37, 1.71)	
	p-value [4]	0.5647	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.79 (0.35, 1.78)	
	p-value [4]	0.5644	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.07, 0.04)	
	p-value [4]	0.5631	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

- NO OBSERVATIONS FOR THIS REPORT -

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	71 (42.3)	3 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	97 (57.7)	168 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.7 (0.7, 2.8)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	41.6 (23.3, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	29.43 (9.27, 93.47)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	29.38 (9.25, 93.29)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	24.09 (7.74, 74.98)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	40.99 (12.57, 133.66)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.41 (0.33, 0.48)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	18 (10.7)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	150 (89.3)	171 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (45.0, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	37.66 (2.29, 619.86)	
	p-value [4]	0.0111	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	42.16 (2.52, 705.62)	
	p-value [4]	0.0092	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.11 (0.06, 0.15)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	63 (37.5)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	105 (62.5)	171 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	1.3 (0.7, 11.1)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (30.8, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	129.25 (8.06, 2072.21)	
	p-value [4]	0.0006	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	206.45 (12.64, 3372.15)	
	p-value [4]	0.0002	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.38 (0.30, 0.45)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	9 (5.4)	2 (1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	159 (94.6)	169 (98.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.45 (0.96, 20.59)	
	p-value [3]	0.0367	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.47 (0.97, 20.73)	
	p-value [3]	0.0358	
	Relative Risk (95% CI) [4]	4.58 (1.00, 20.89)	
	p-value [4]	0.0493	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	4.78 (1.02, 22.48)	
	p-value [4]	0.0474	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.00, 0.08)	
	p-value [4]	0.0293	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	108 (64.3)	13 (7.6)
	Number of censored subjects, n (%)	60 (35.7)	158 (92.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.6)	NE (41.6, NE)
	Median (95% CI)	1.0 (0.7, 17.0)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	48.1 (26.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	12.77 (7.17, 22.75)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	12.86 (7.22, 22.90)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	8.46 (4.95, 14.43)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	21.88 (11.45, 41.81)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.57 (0.48, 0.65)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	89 (53.0)	2 (1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	79 (47.0)	169 (98.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.7)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	16.9 (0.8, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	61.55 (15.15, 249.98)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	61.81 (15.22, 251.03)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	45.29 (11.34, 180.97)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	95.20 (22.86, 396.45)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.52 (0.44, 0.60)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased	Number of subjects with events, n (%)	9 (5.4)	1 (0.6)
	Number of censored subjects, n (%)	159 (94.6)	170 (99.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (53.9, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	8.03 (1.01, 63.61)	
	p-value [3]	0.0192	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	8.05 (1.02, 63.75)	
	p-value [3]	0.0190	
	Relative Risk (95% CI) [4]	9.16 (1.17, 71.52)	
	p-value [4]	0.0346	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	9.62 (1.21, 76.81)	
	p-value [4]	0.0327	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.08)	
	p-value [4]	0.0092	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168)	Placebo + Letrozole (N=171)
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	44 (26.2)	1 (0.6)
	Number of censored subjects, n (%)	124 (73.8)	170 (99.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	23.4 (5.4, 40.3)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (50.0, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	46.94 (6.47, 340.56)	
	p-value [3]	<.0001	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	47.42 (6.54, 344.04)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	44.79 (6.24, 321.35)	
	p-value [4]	0.0002	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	60.32 (8.20, 443.76)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.26 (0.19, 0.32)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168) n (%)	Placebo + Letrozole (N=171) n (%)
Subjects with events	11 (6.5)	4 (2.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (1.8)	0
Papillary thyroid cancer	1 (0.6)	0
Acute myeloid leukaemia	1 (0.6)	0
Ovarian cancer stage II	1 (0.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (2.4)	0
Pulmonary embolism	2 (1.2)	0
Dyspnoea	1 (0.6)	0
Pleural effusion	1 (0.6)	0
Infections and infestations	0	2 (1.2)
Endocarditis	0	1 (0.6)
Pneumonia	0	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.6)	0
Anaemia	1 (0.6)	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.6)	0
Disease progression	1 (0.6)	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.6)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.6)
Investigations	0	1 (0.6)
Platelet count decreased	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	1 (0.6)	0
Neuropathy peripheral	1 (0.6)	0
Renal and urinary disorders	1 (0.6)	0
Renal impairment	1 (0.6)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168) n (%)	Placebo + Letrozole (N=171) n (%)
Subjects with events	10 (6.0)	3 (1.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (1.8)	0
Papillary thyroid cancer	1 (0.6)	0
Acute myeloid leukaemia	1 (0.6)	0
Ovarian cancer stage II	1 (0.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (2.4)	0
Pulmonary embolism	2 (1.2)	0
Dyspnoea	1 (0.6)	0
Pleural effusion	1 (0.6)	0
Infections and infestations	0	1 (0.6)
Endocarditis	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	1 (0.6)	0
Disease progression	1 (0.6)	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.6)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.6)
Investigations	0	1 (0.6)
Platelet count decreased	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	1 (0.6)	0
Neuropathy peripheral	1 (0.6)	0
Renal and urinary disorders	1 (0.6)	0
Renal impairment	1 (0.6)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied.

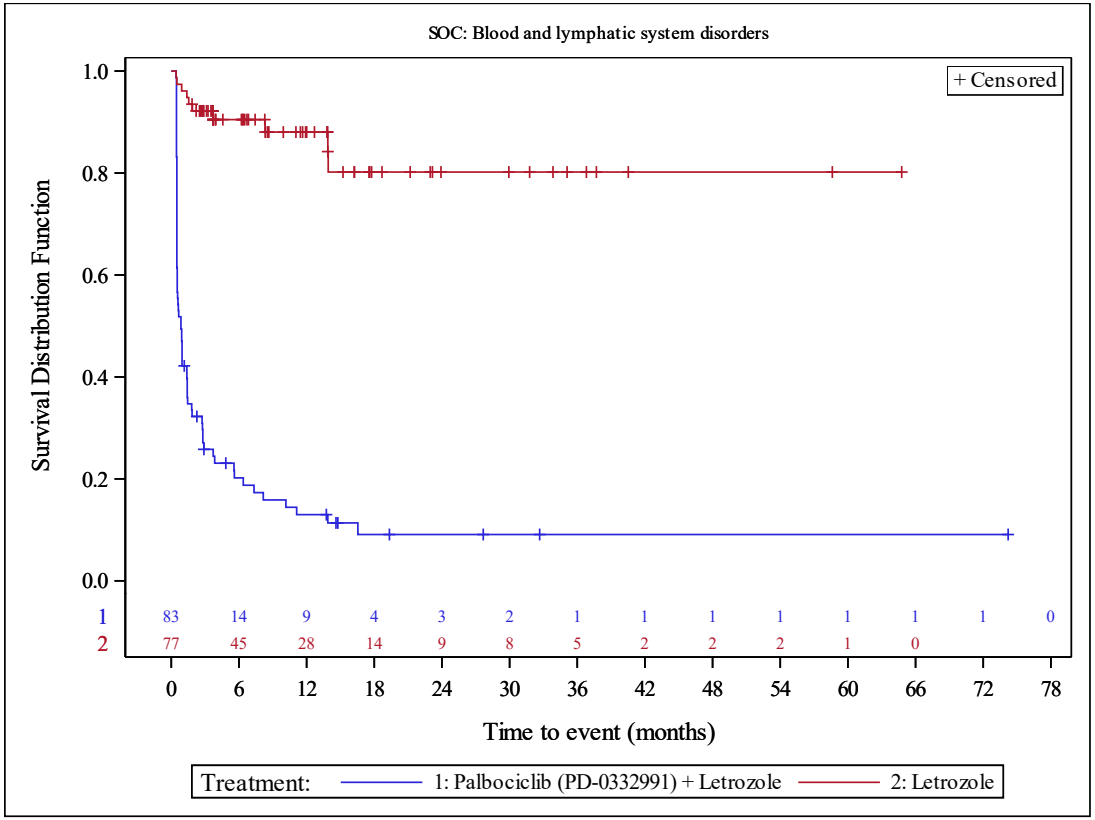
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=168) n (%)	Placebo + Letrozole (N=171) n (%)
Subjects with events	10 (6.0)	3 (1.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (1.8)	0
Papillary thyroid cancer	1 (0.6)	0
Acute myeloid leukaemia	1 (0.6)	0
Ovarian cancer stage II	1 (0.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (2.4)	0
Pulmonary embolism	2 (1.2)	0
Dyspnoea	1 (0.6)	0
Pleural effusion	1 (0.6)	0
Infections and infestations	0	1 (0.6)
Endocarditis	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	1 (0.6)	0
Disease progression	1 (0.6)	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.6)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.6)
Investigations	0	1 (0.6)
Platelet count decreased	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	1 (0.6)	0
Neuropathy peripheral	1 (0.6)	0
Renal and urinary disorders	1 (0.6)	0
Renal impairment	1 (0.6)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied.

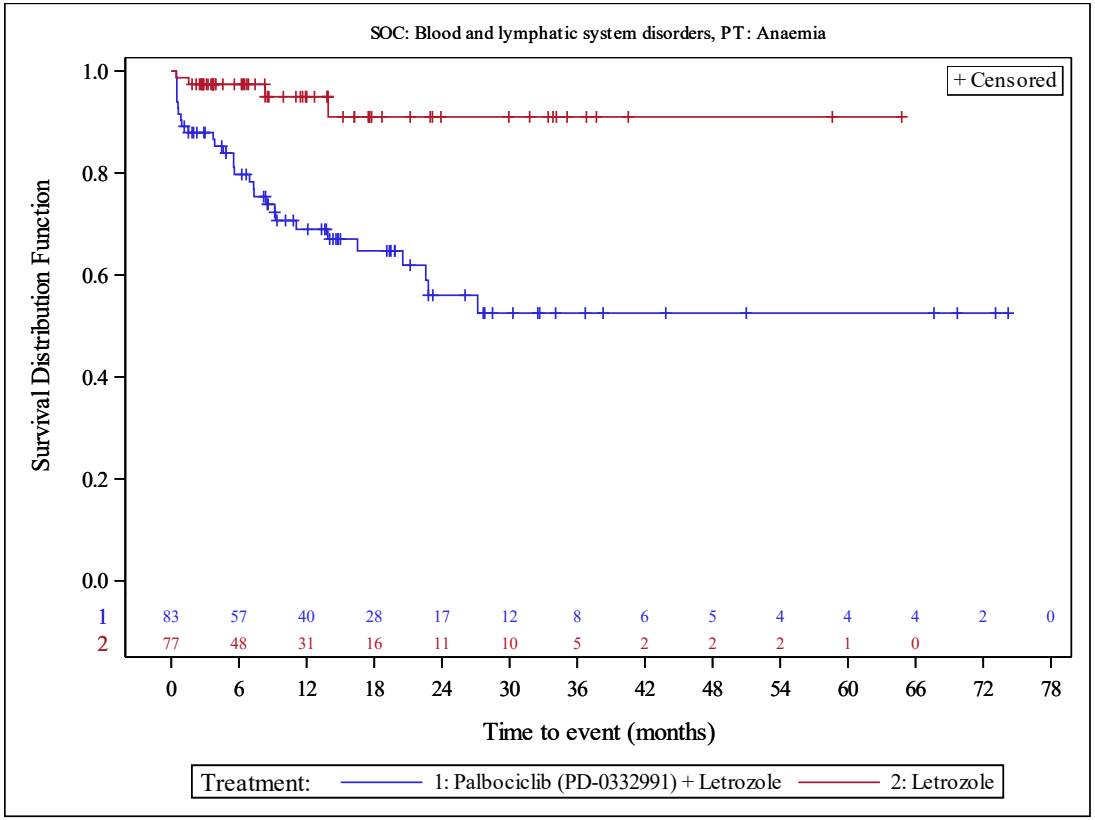
Anhang 4-G 1.11.50: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-1

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



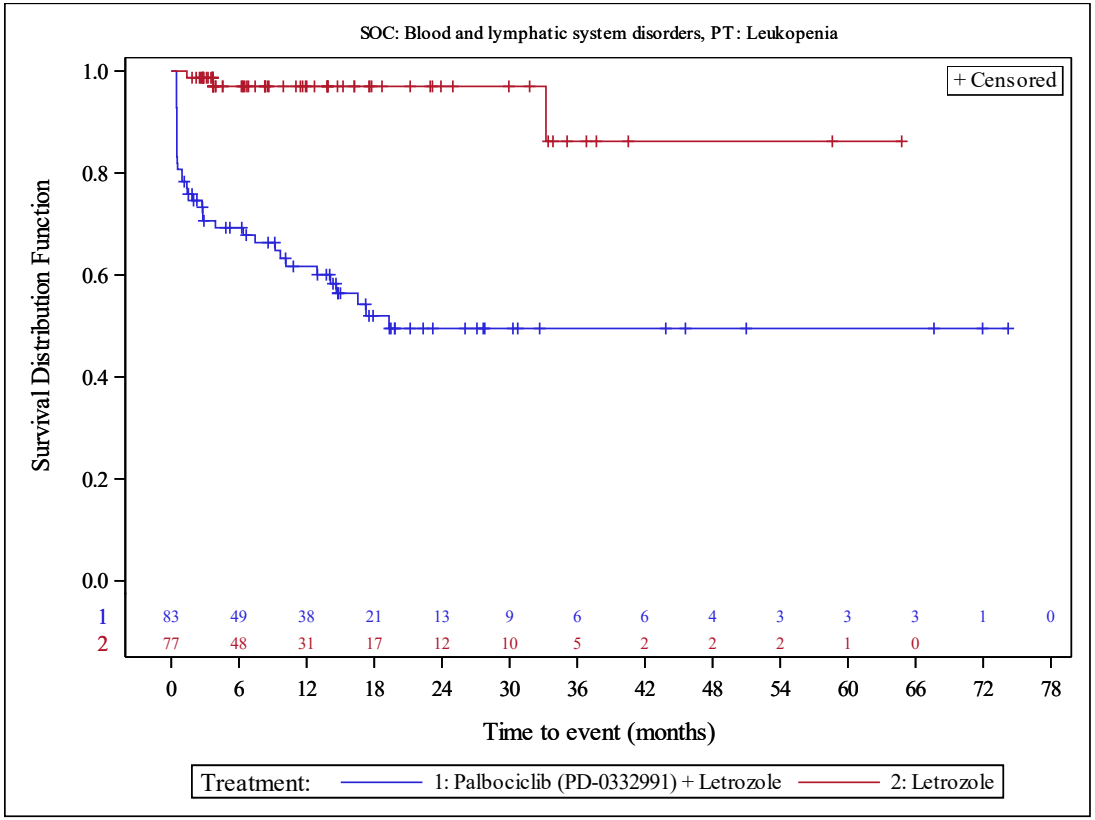
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



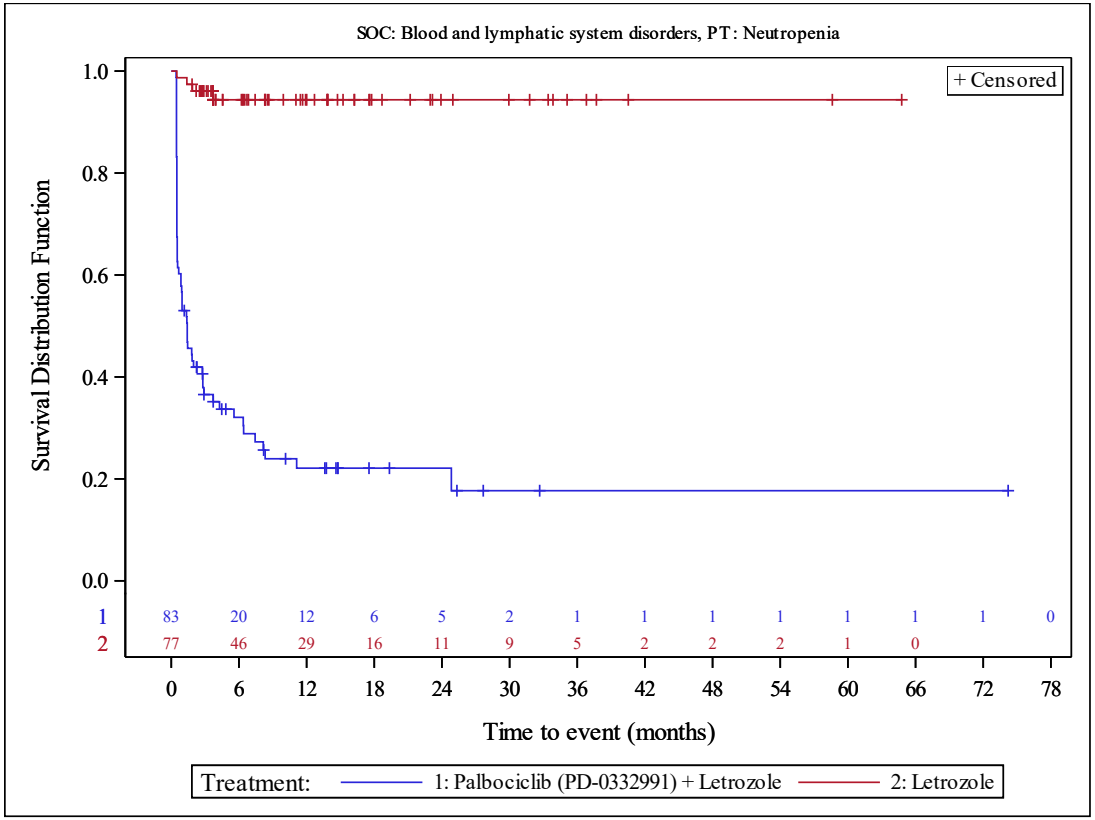
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



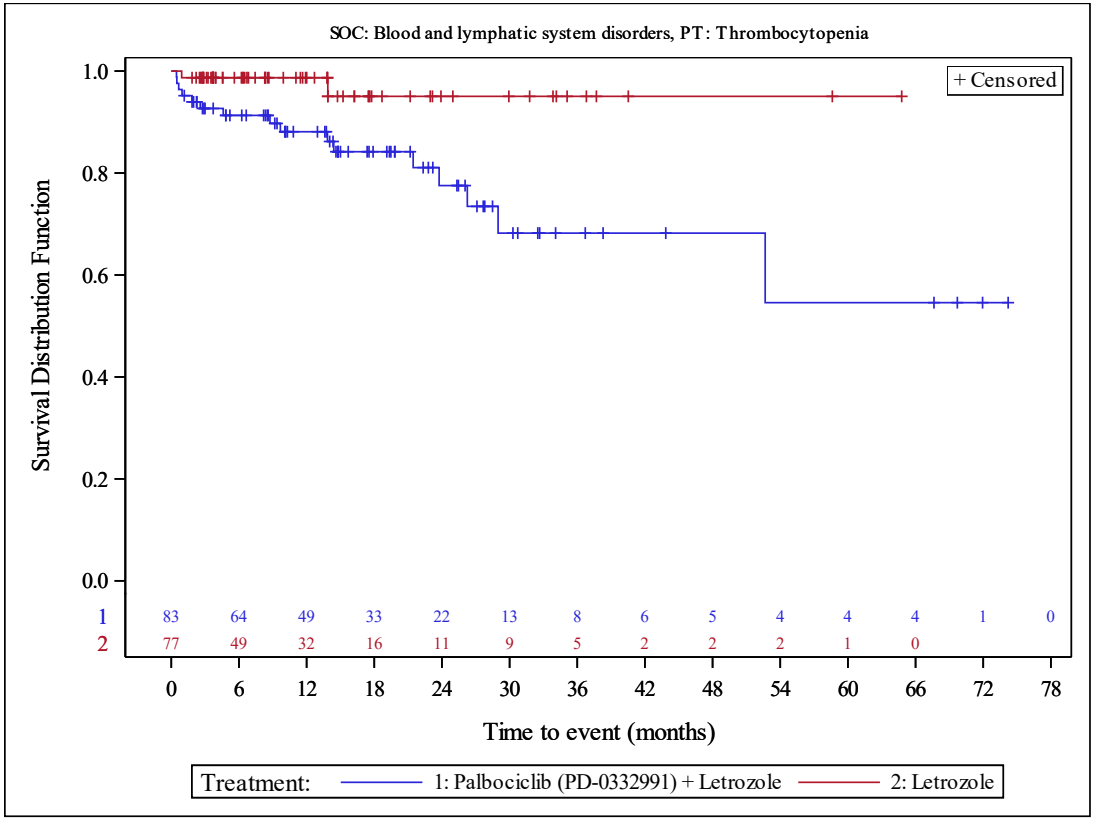
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



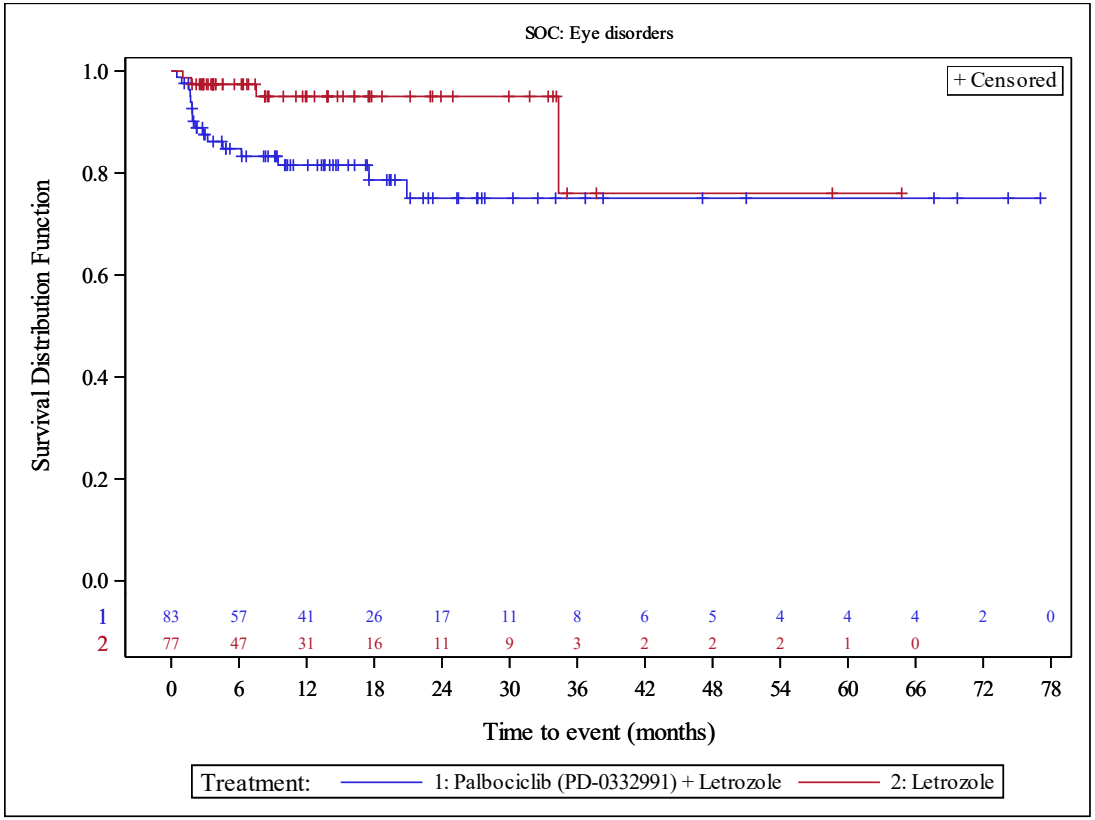
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



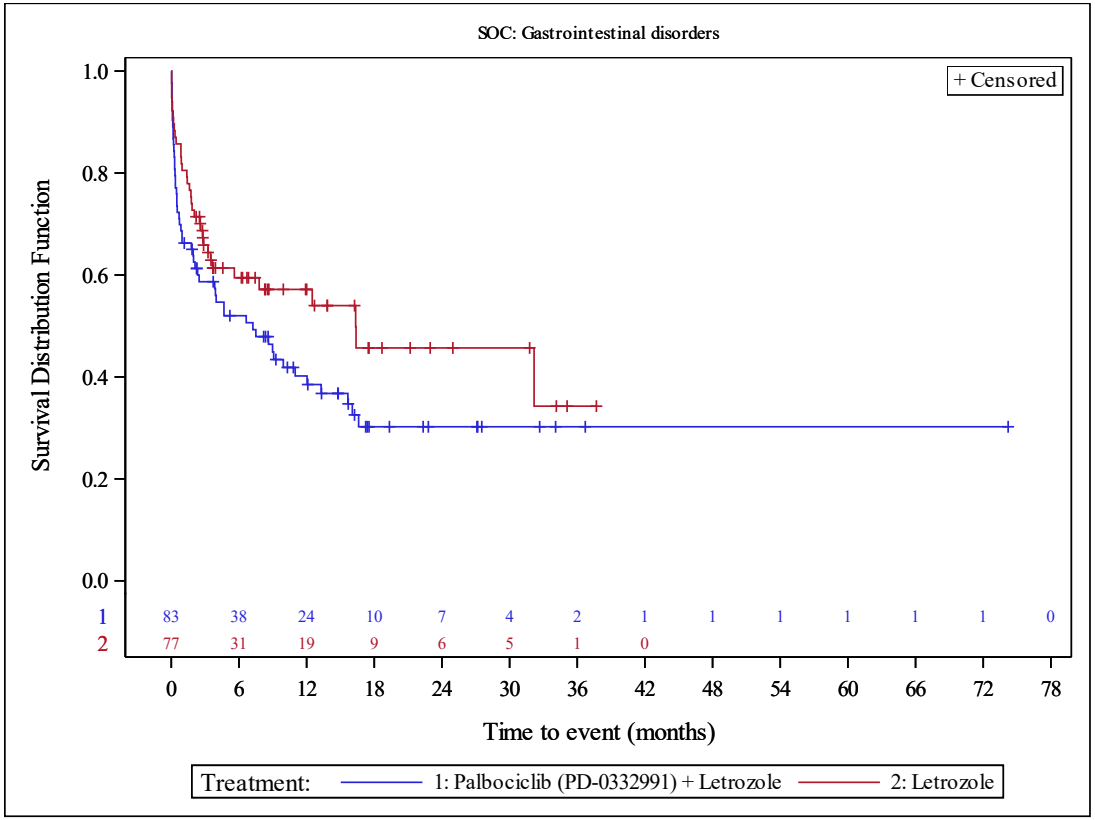
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



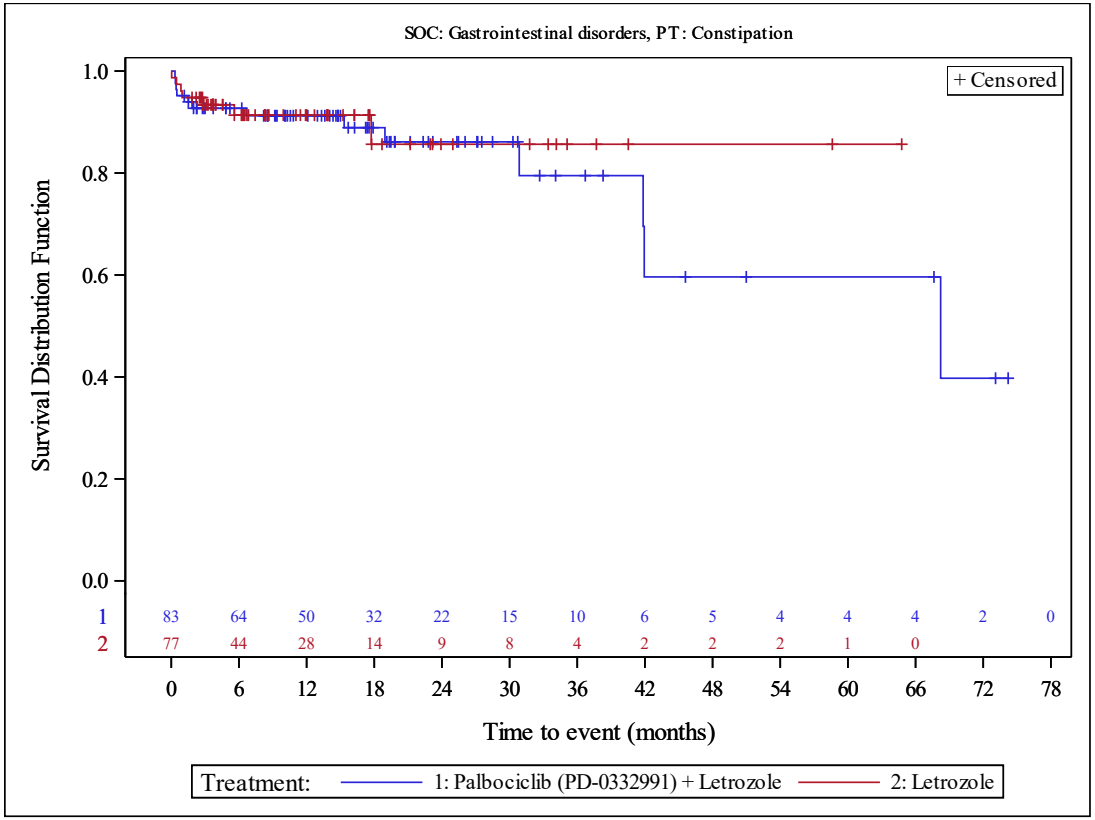
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



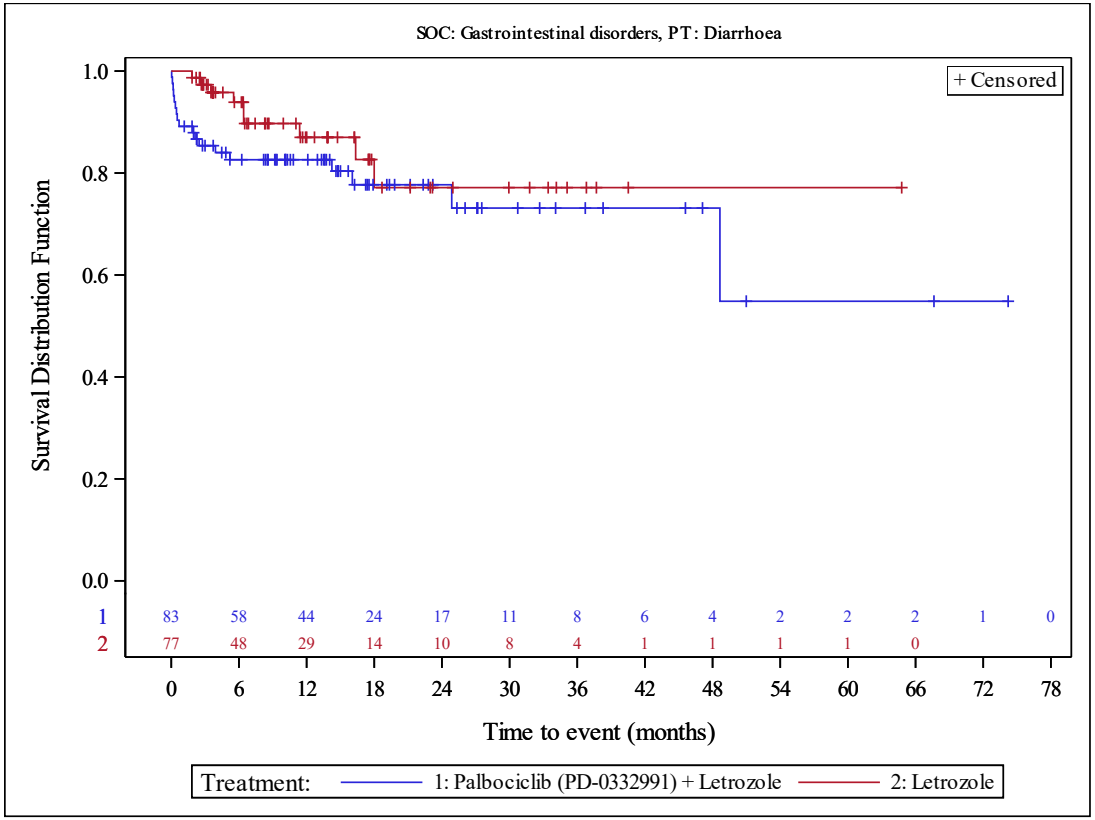
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



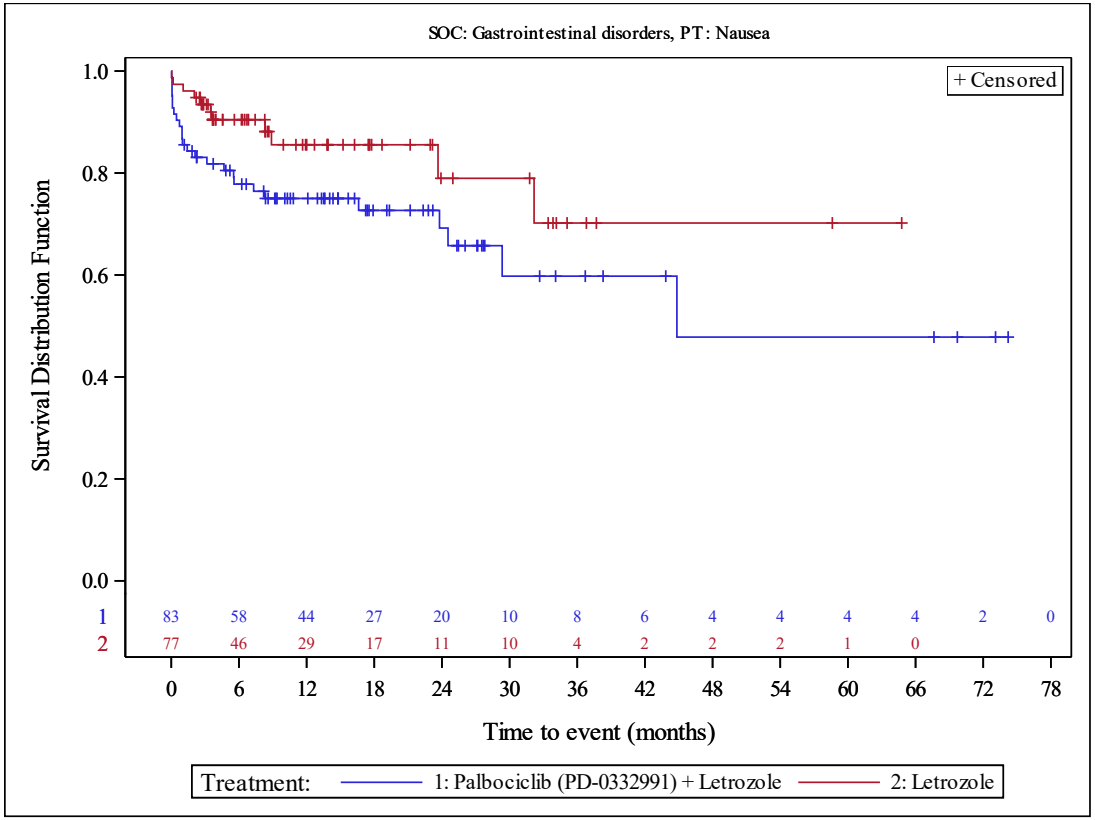
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



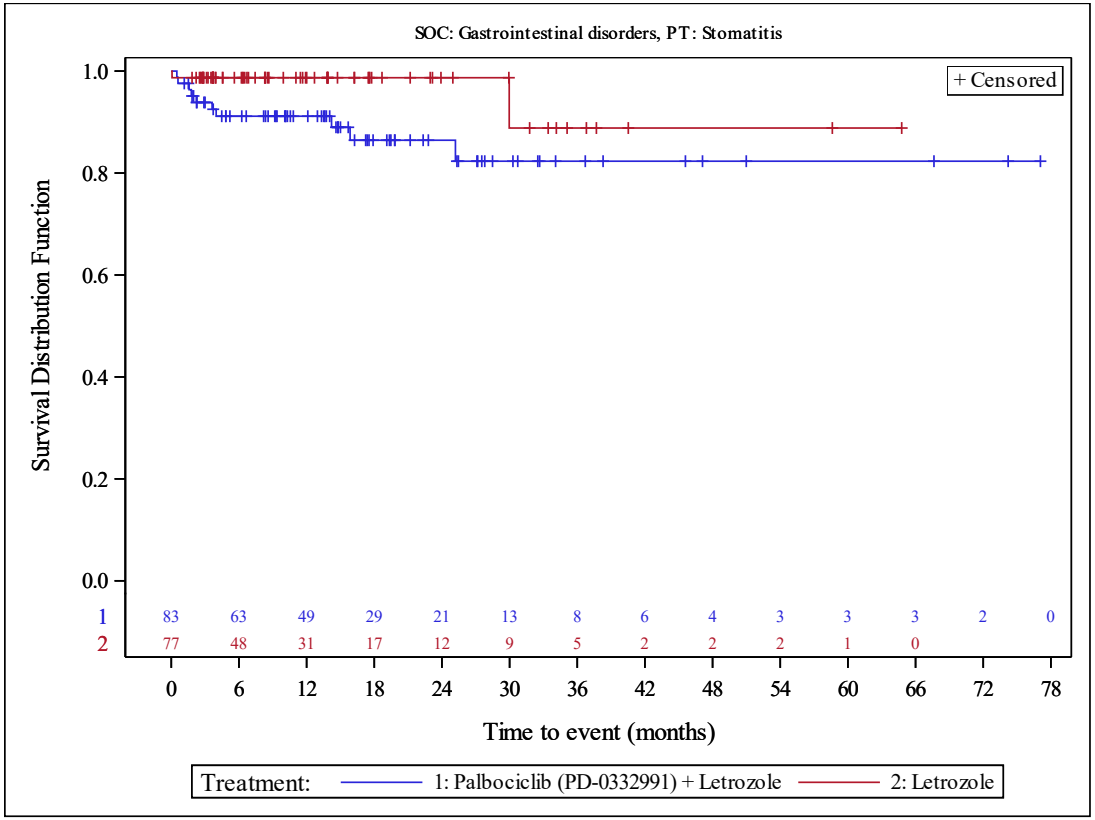
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



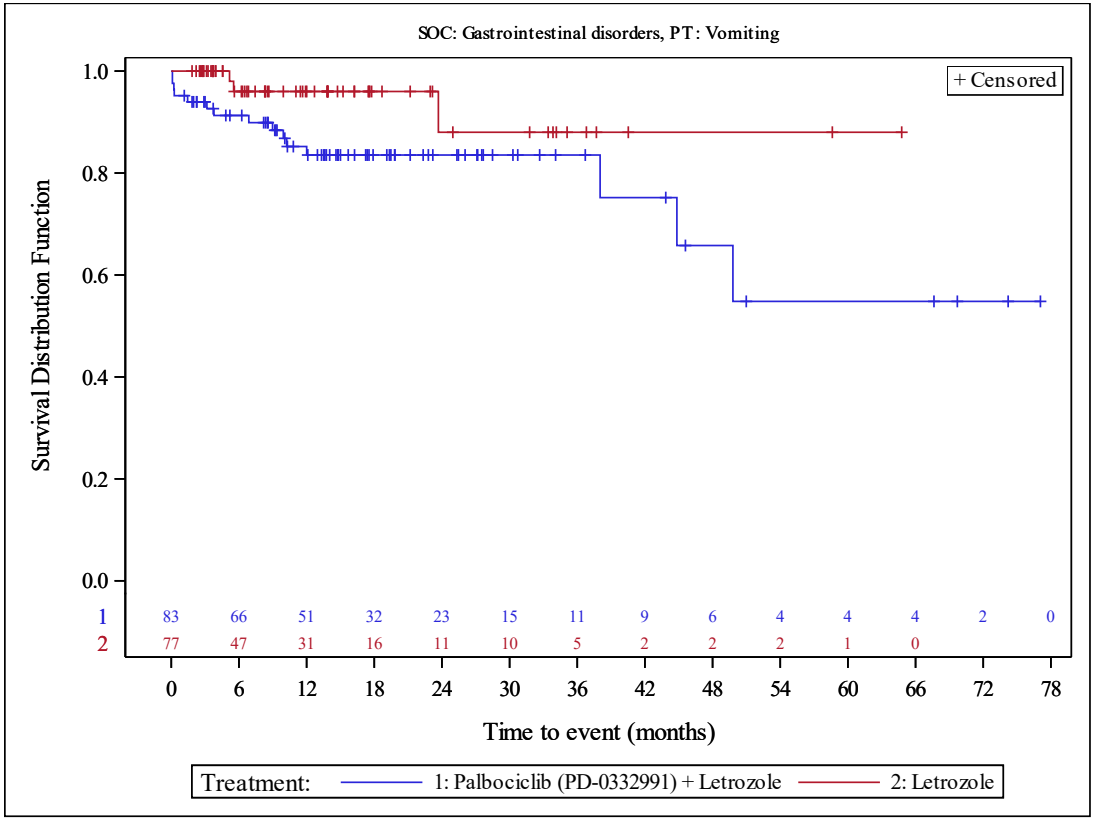
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



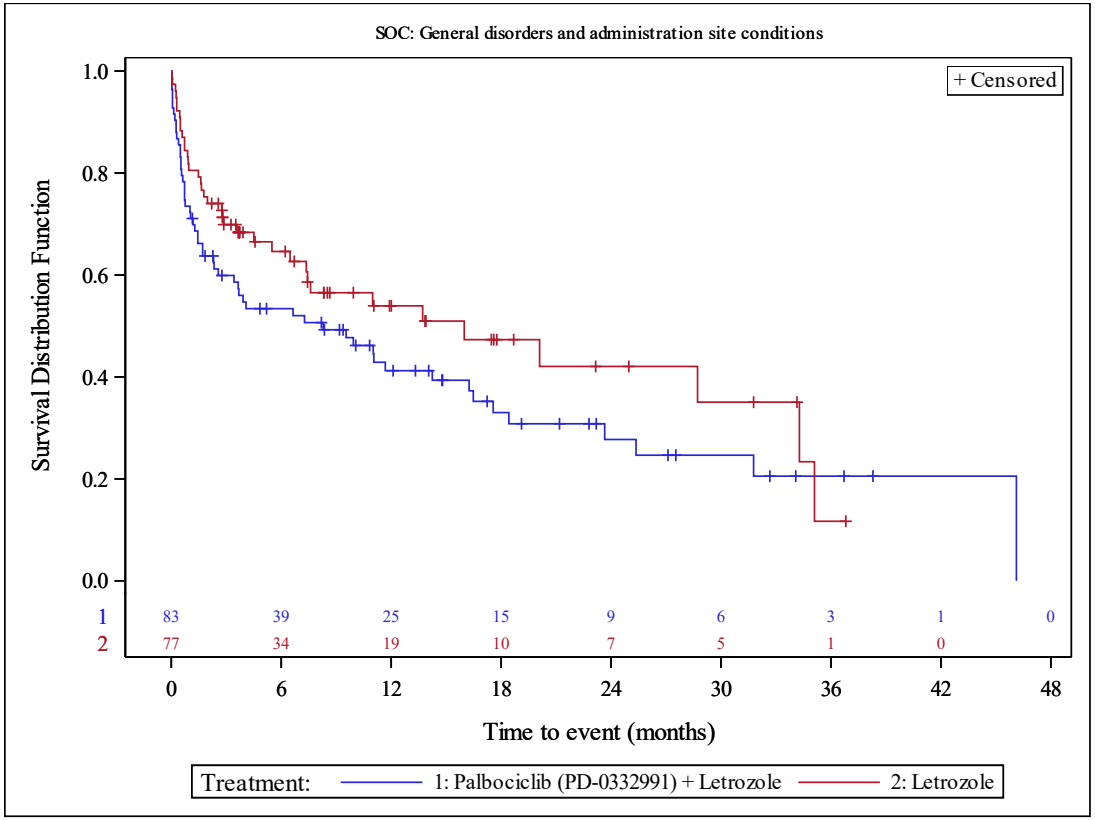
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



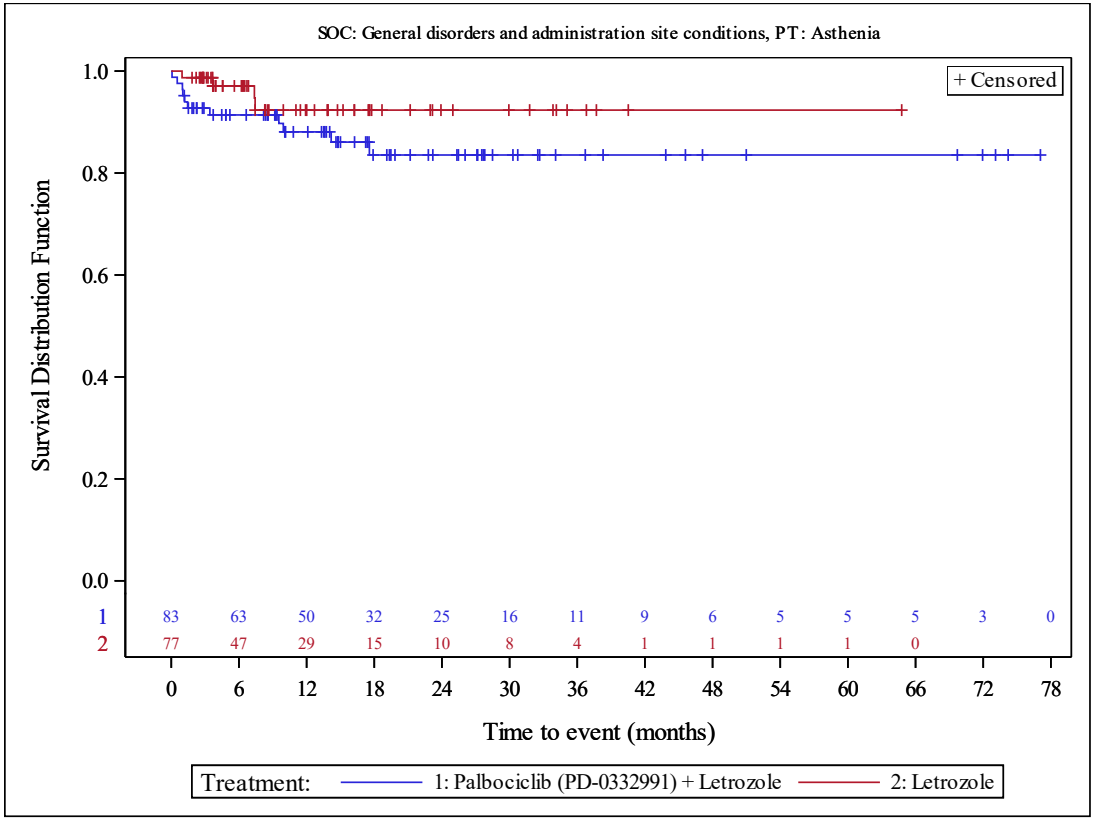
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



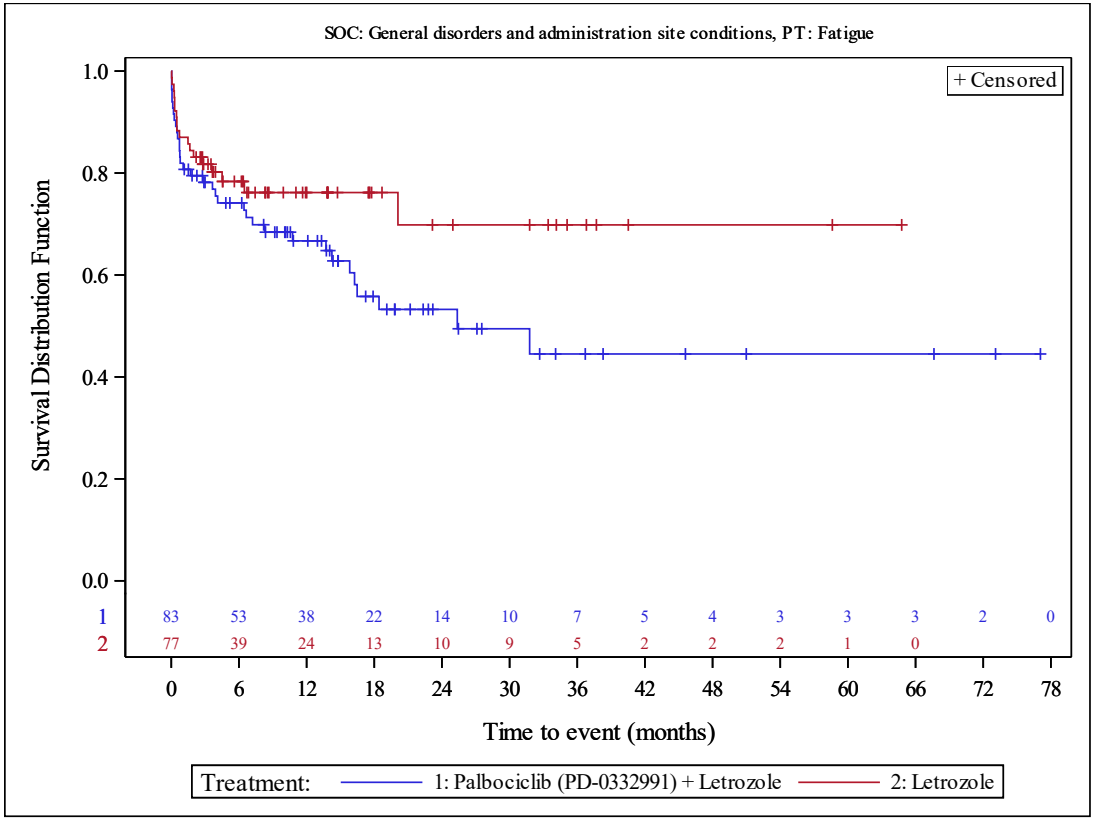
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



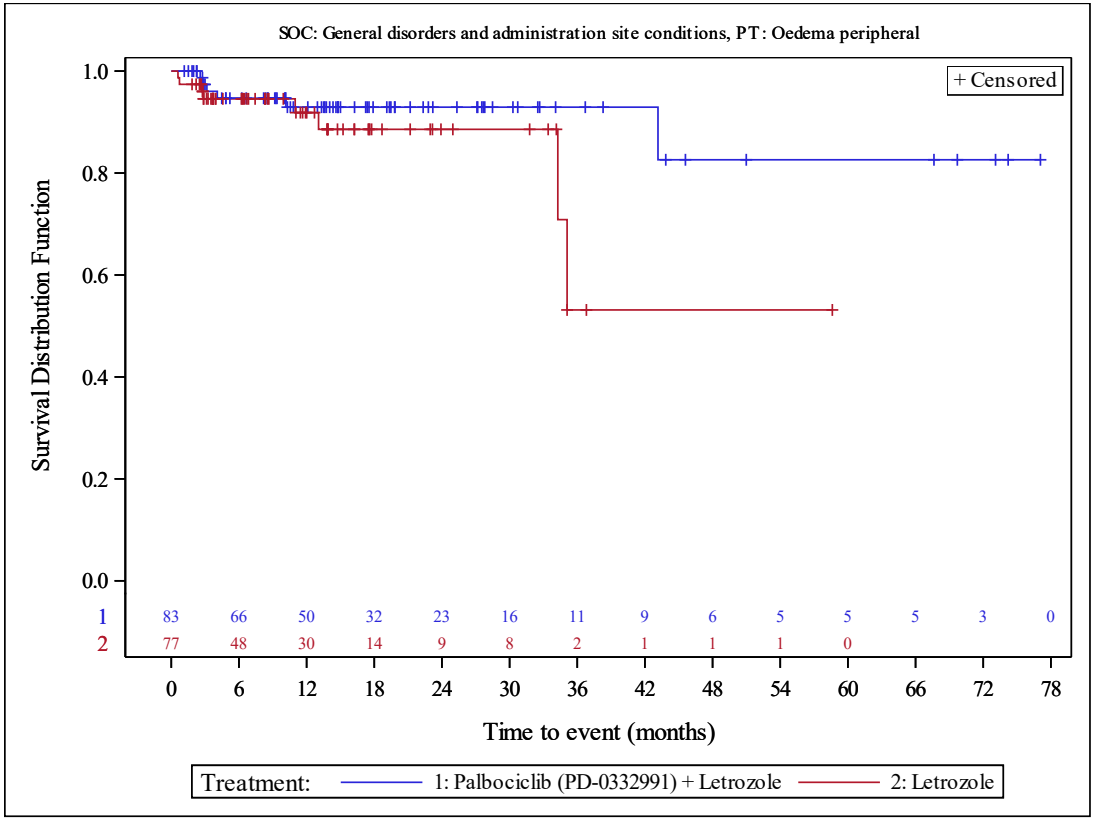
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



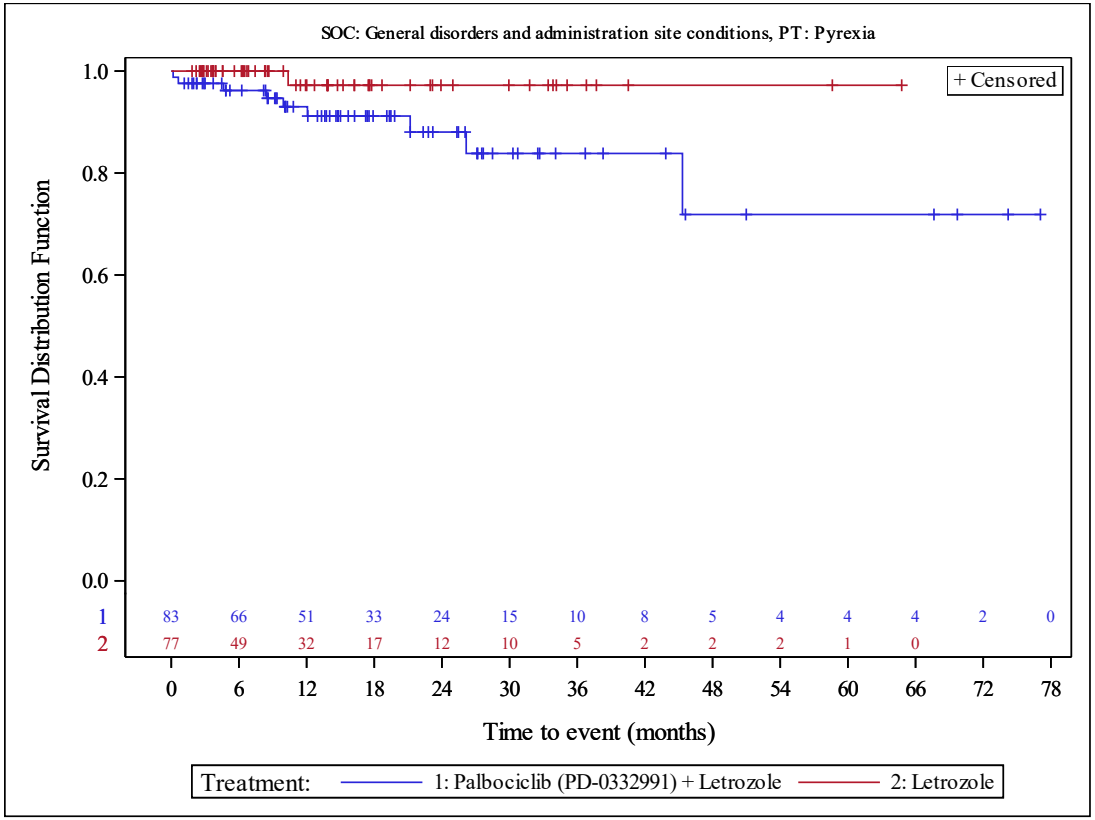
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



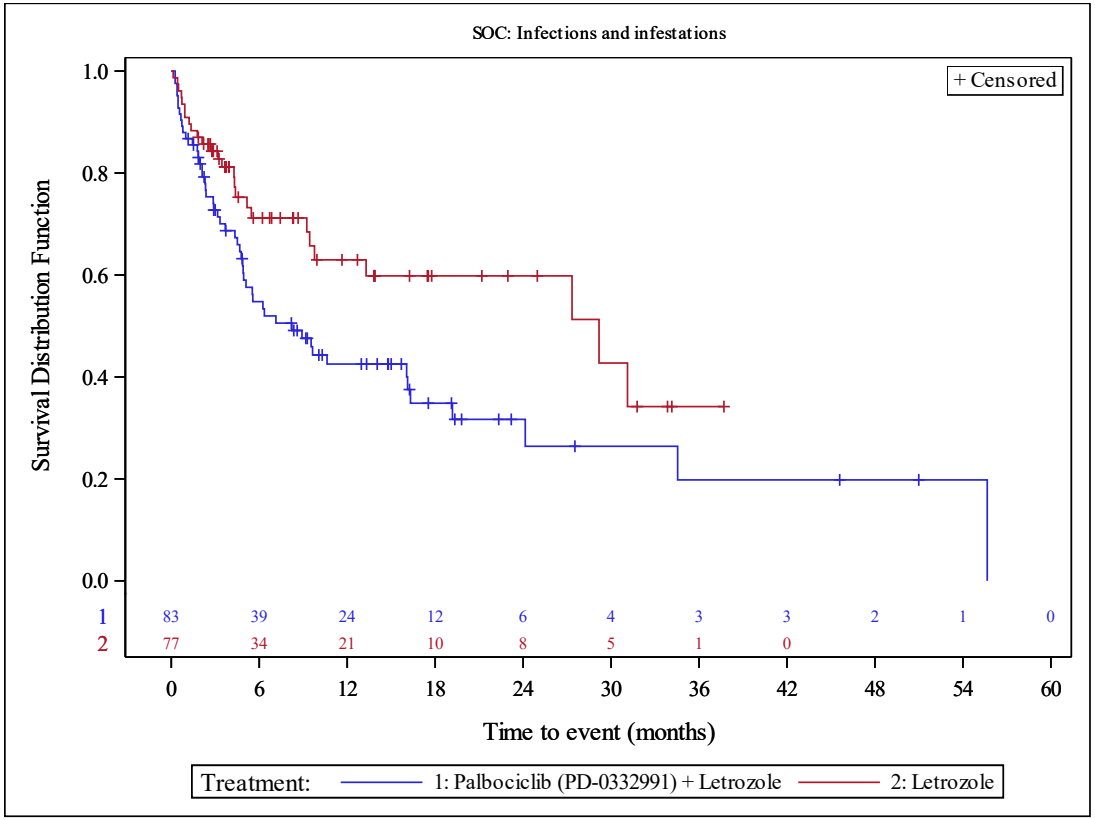
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



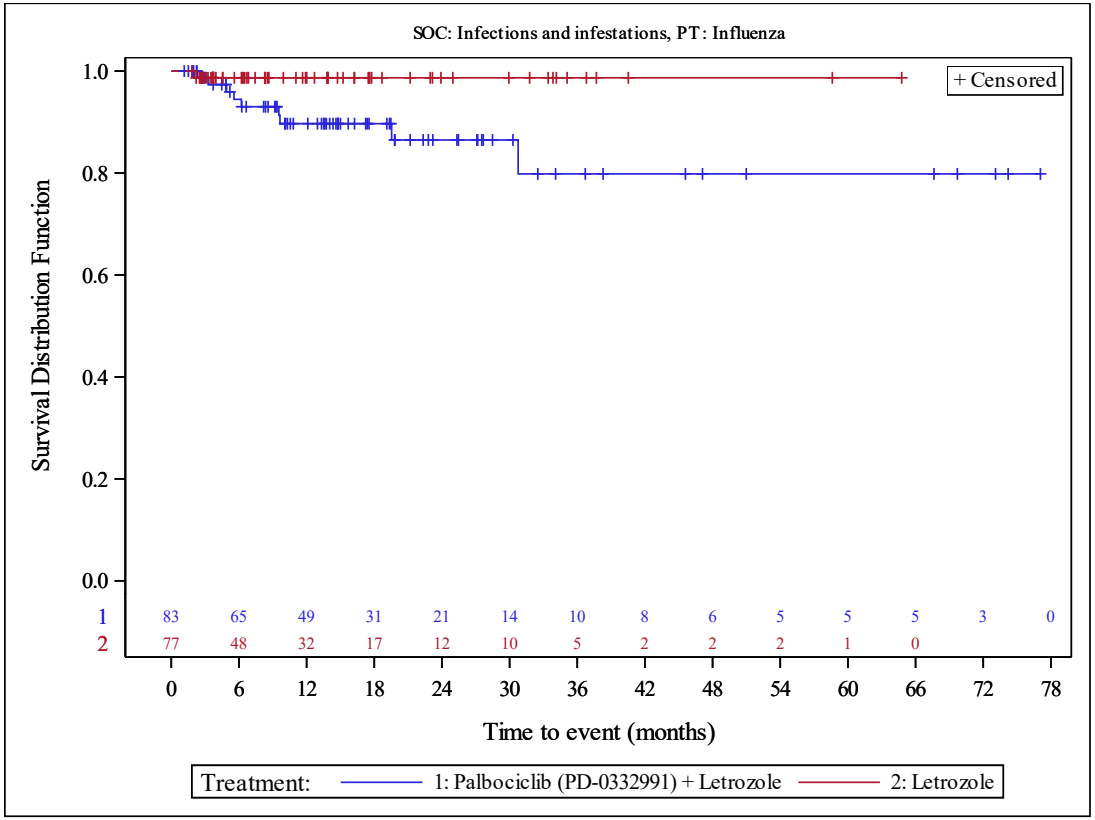
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



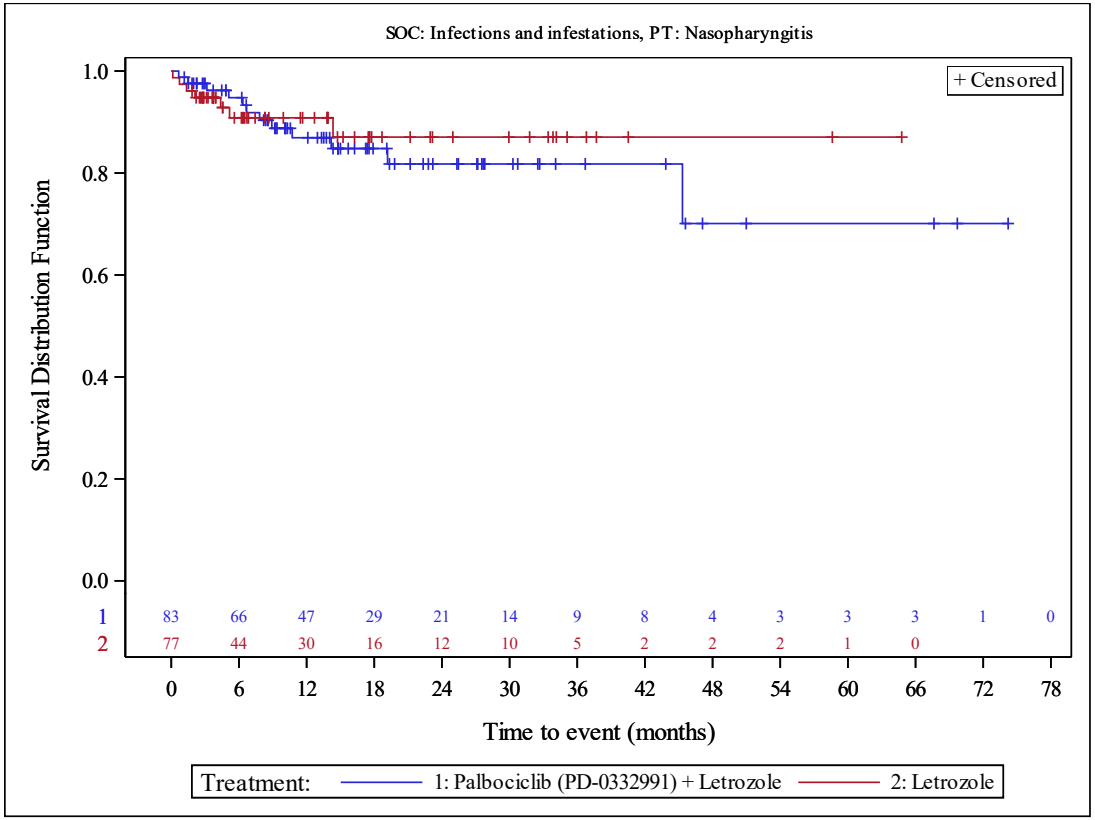
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



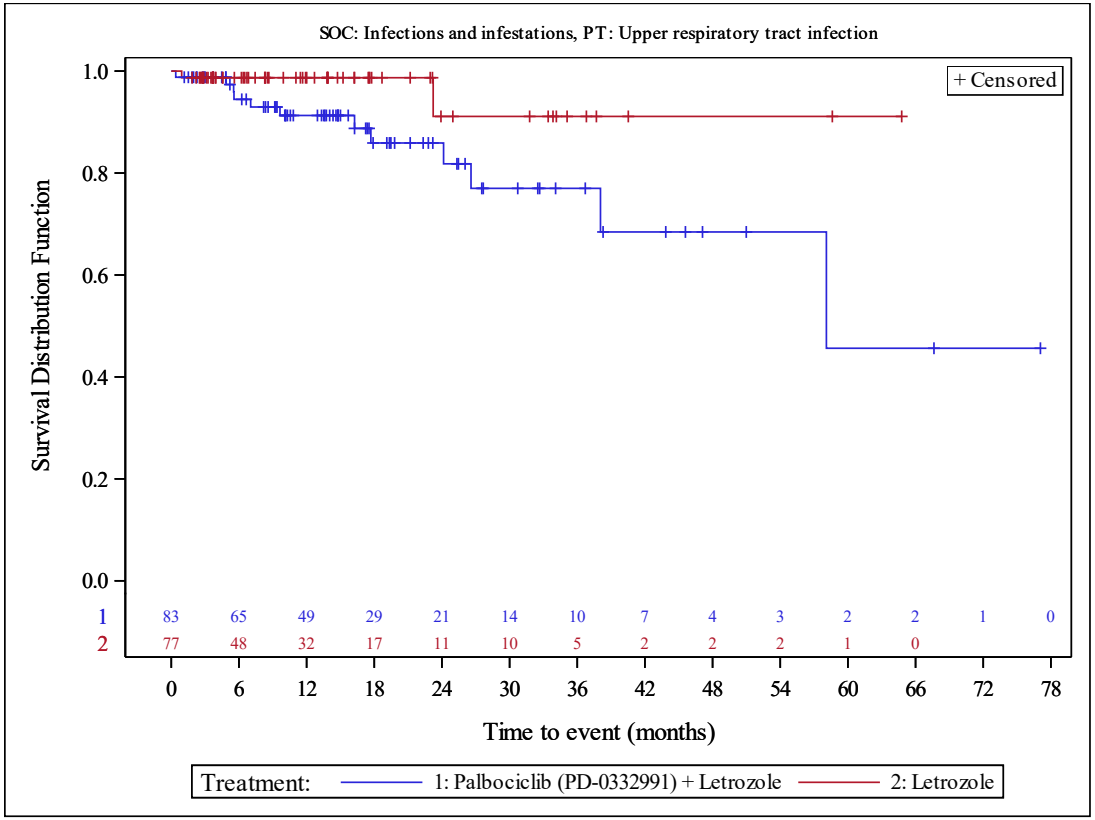
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



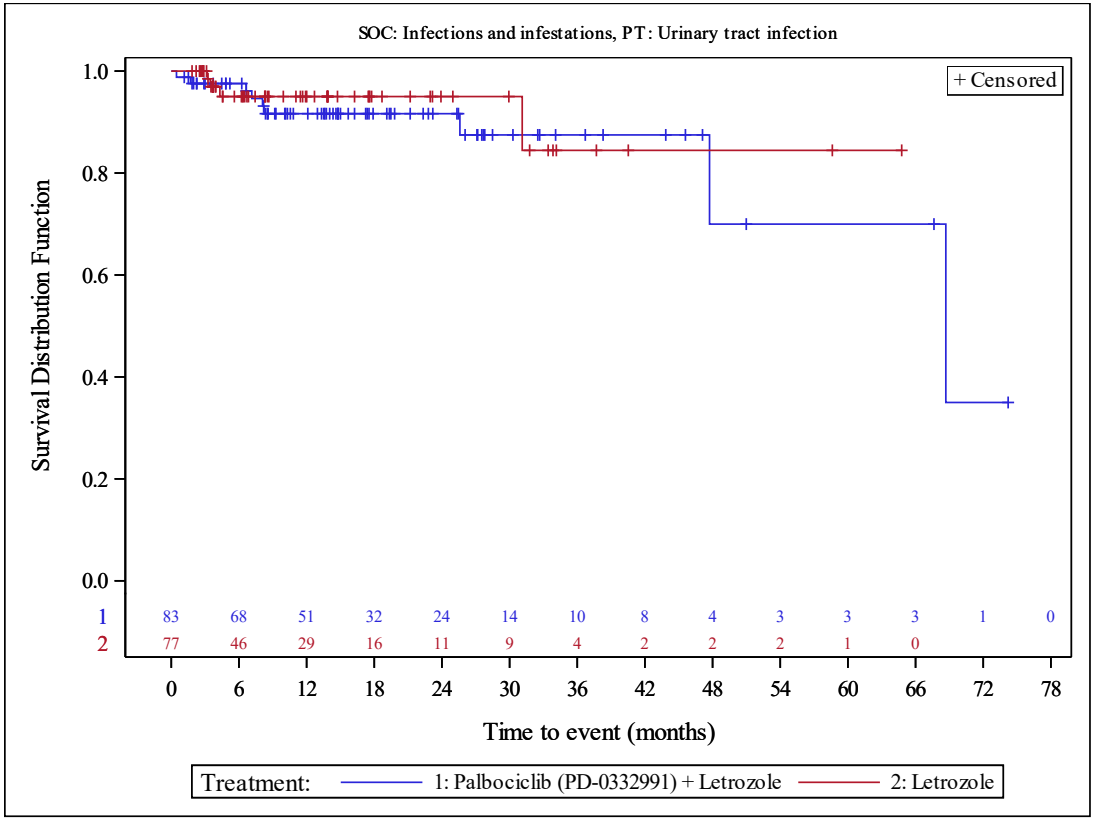
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



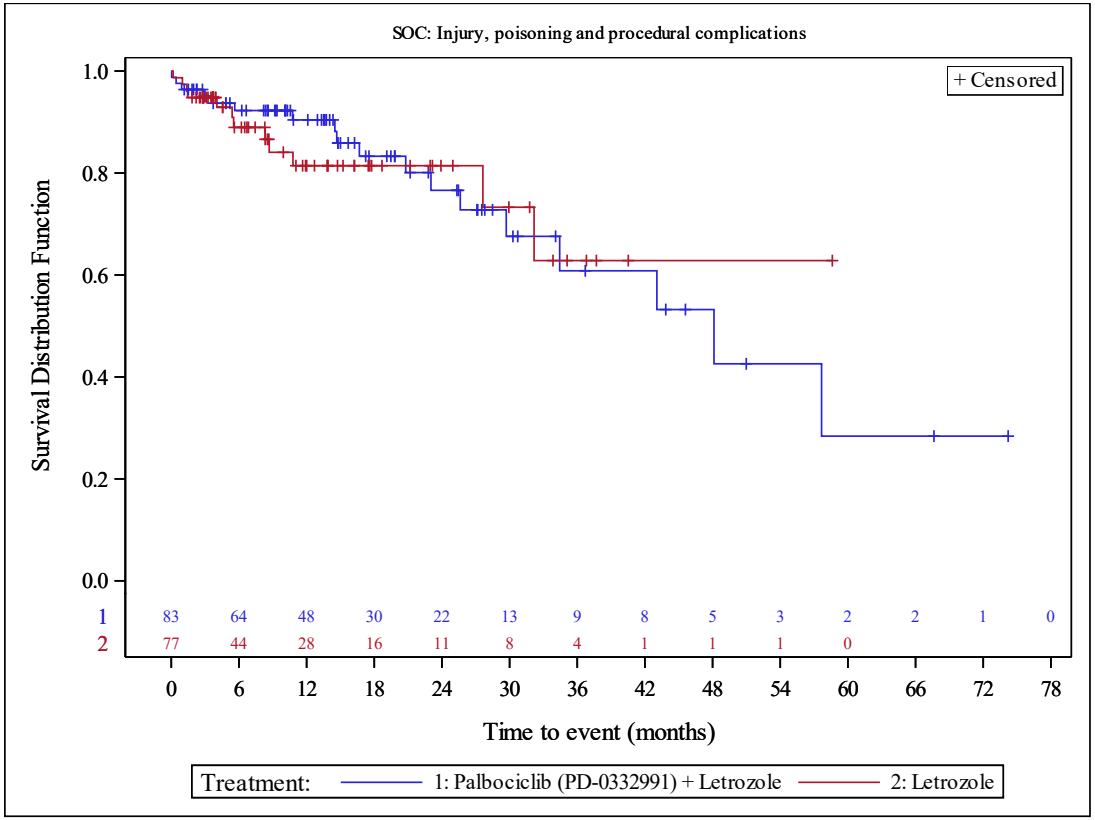
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



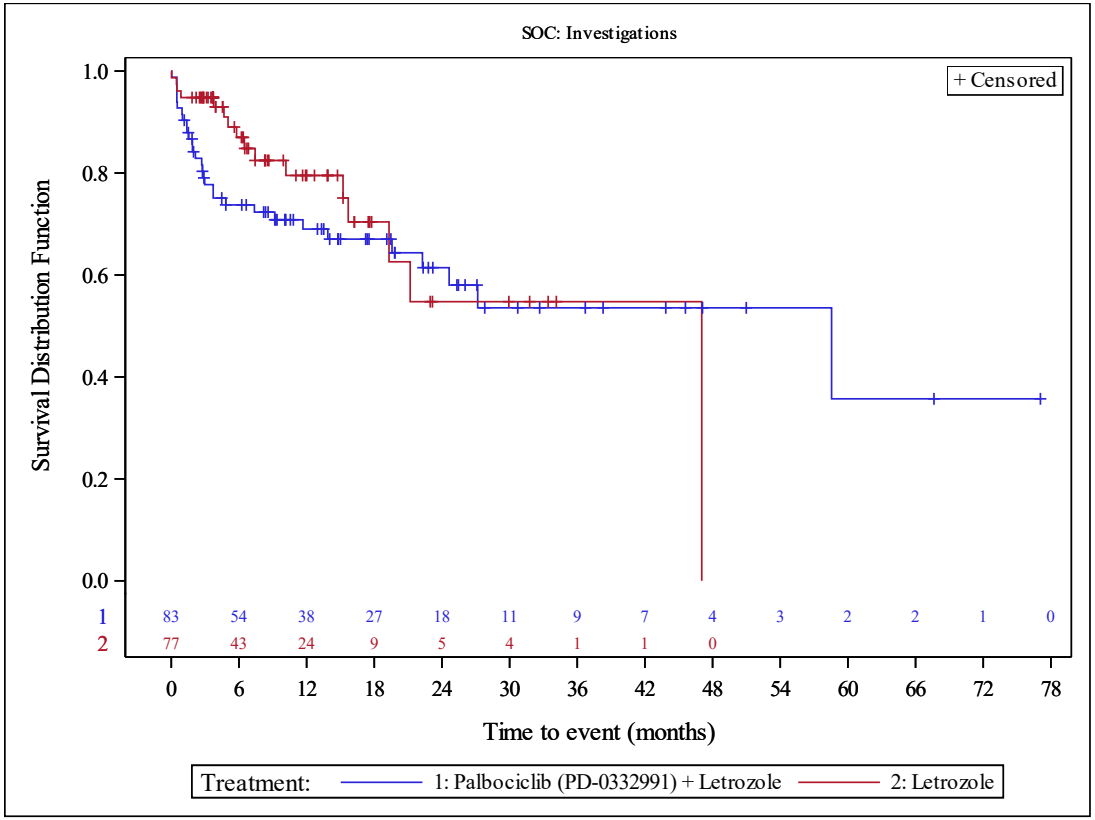
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



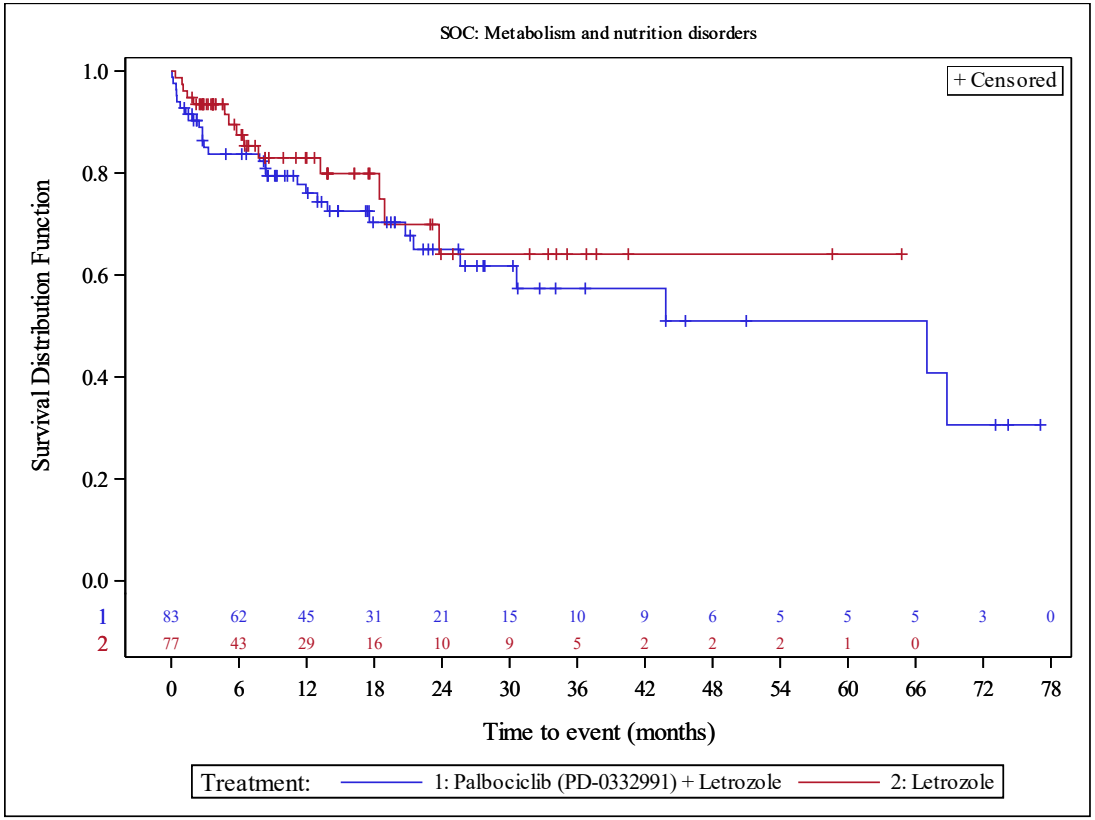
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



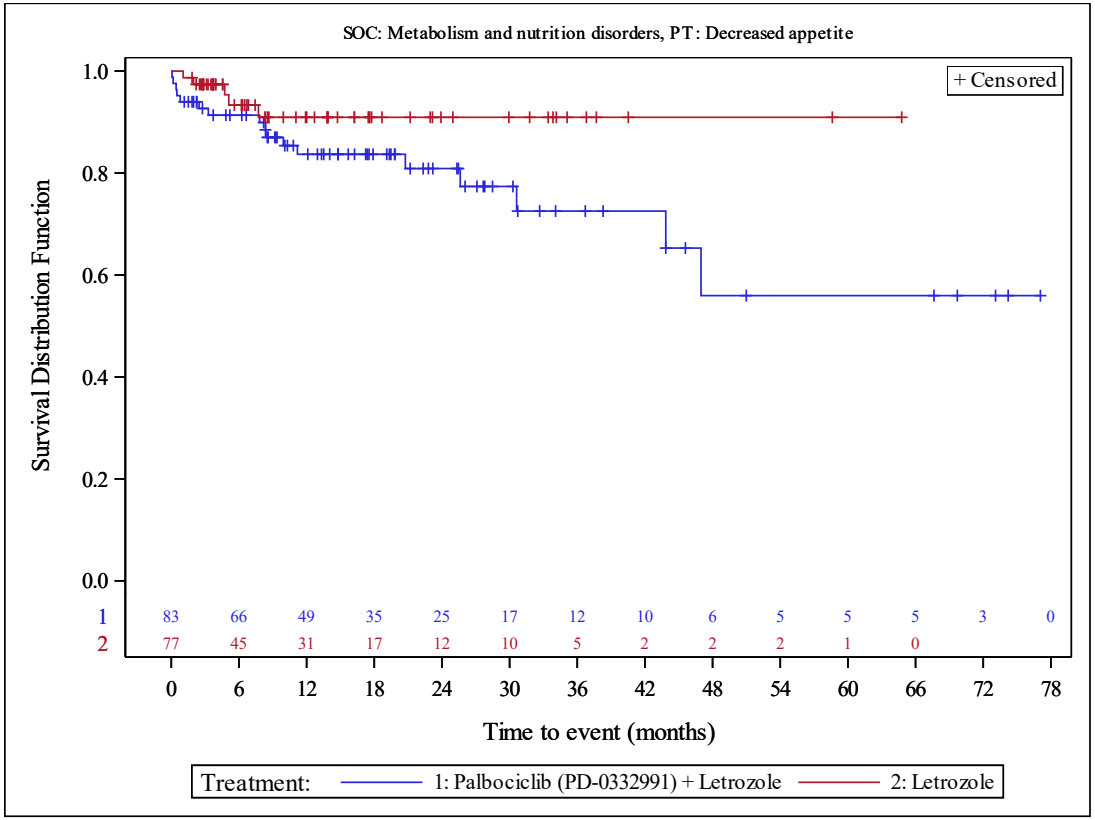
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



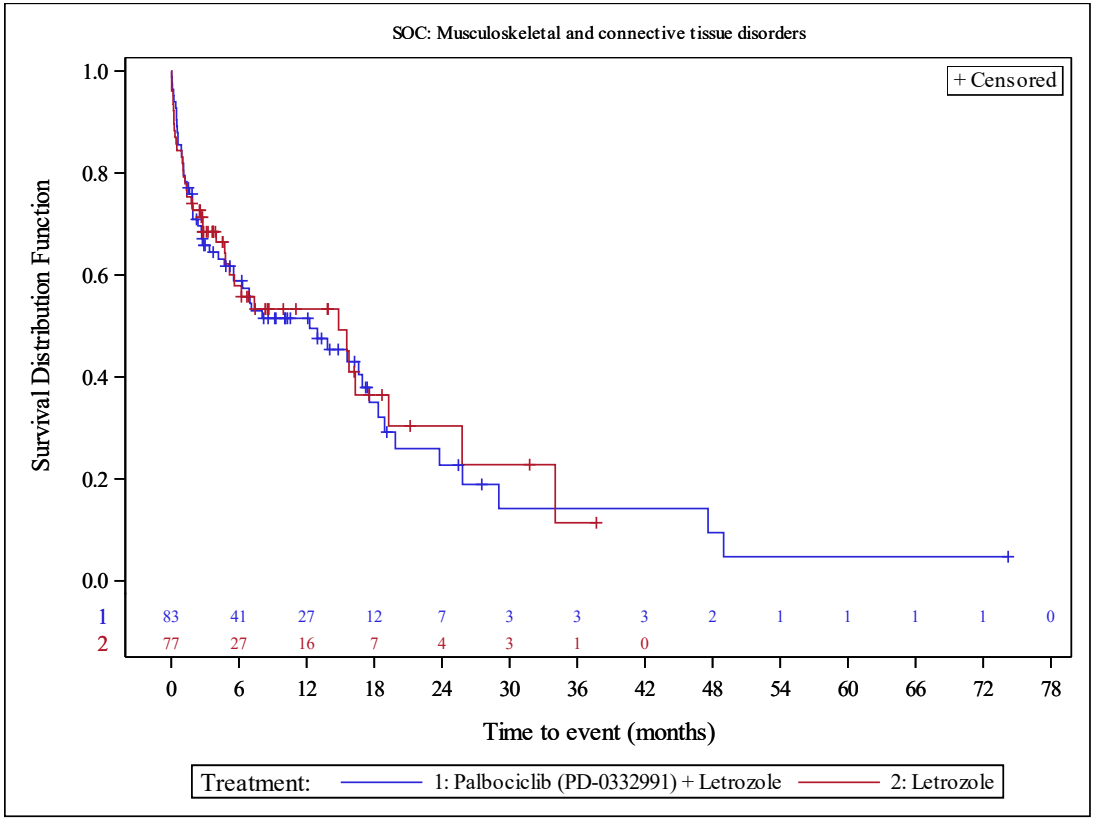
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



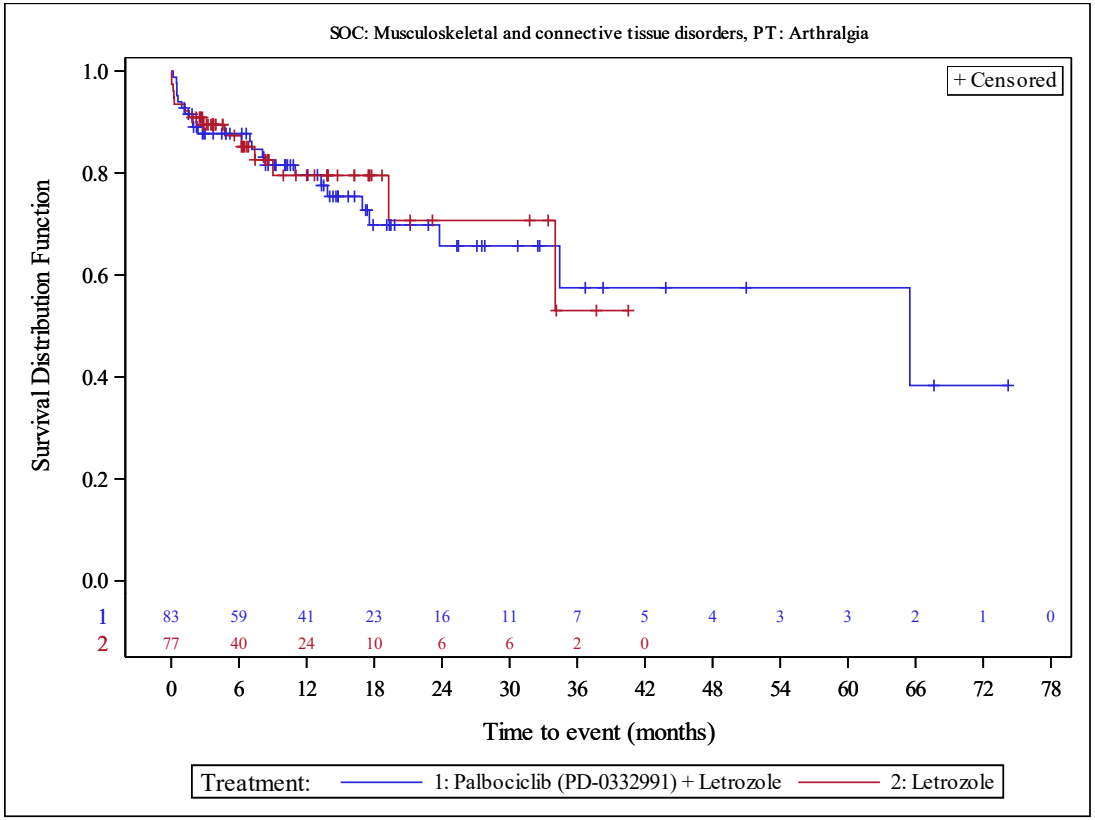
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



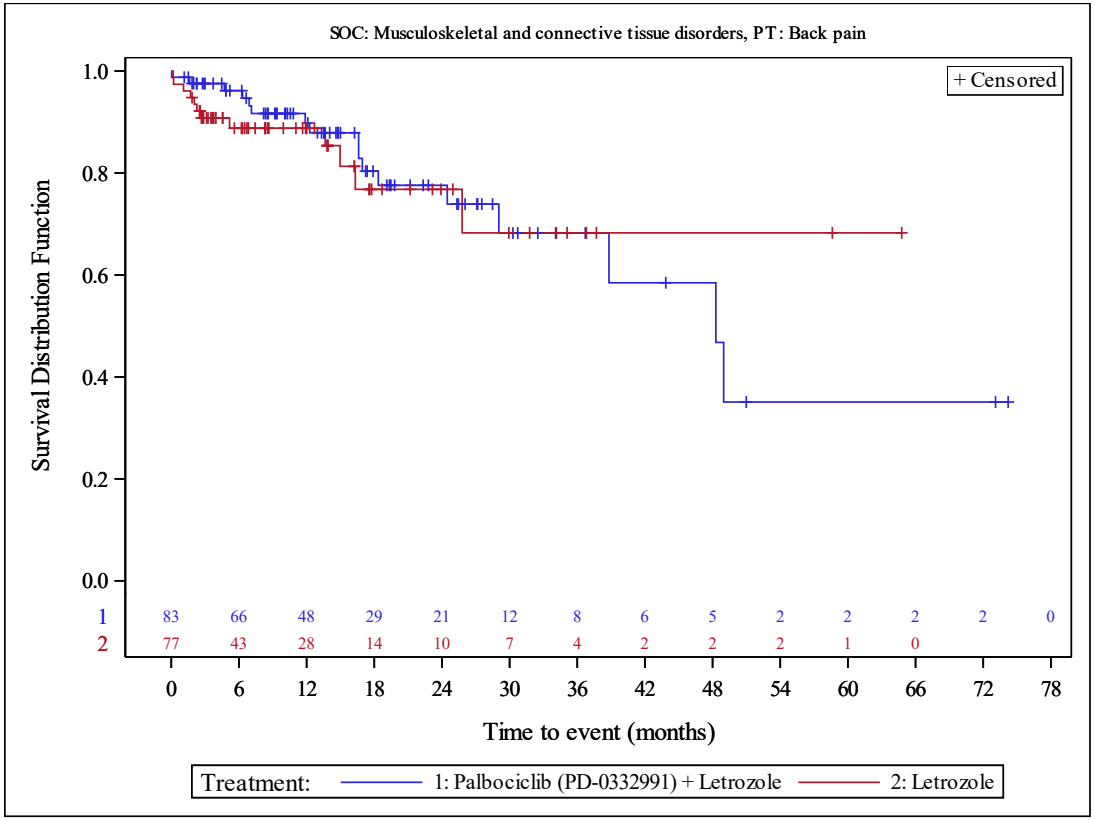
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



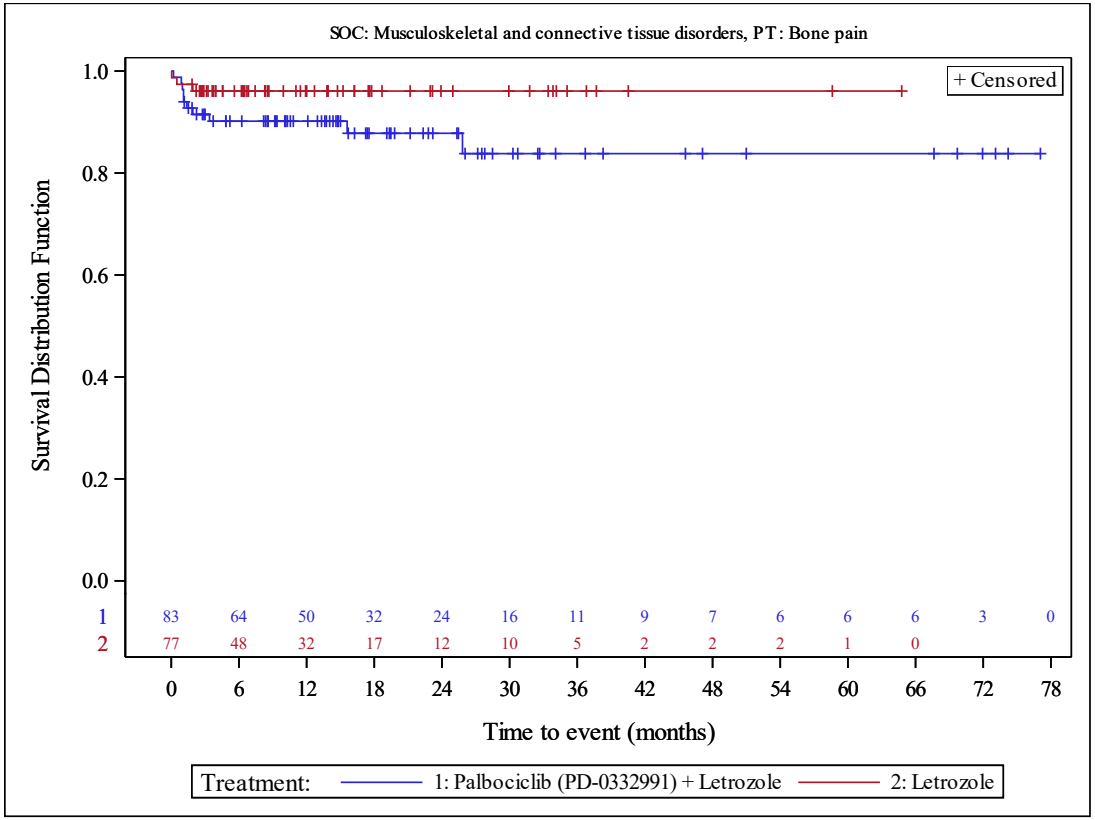
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



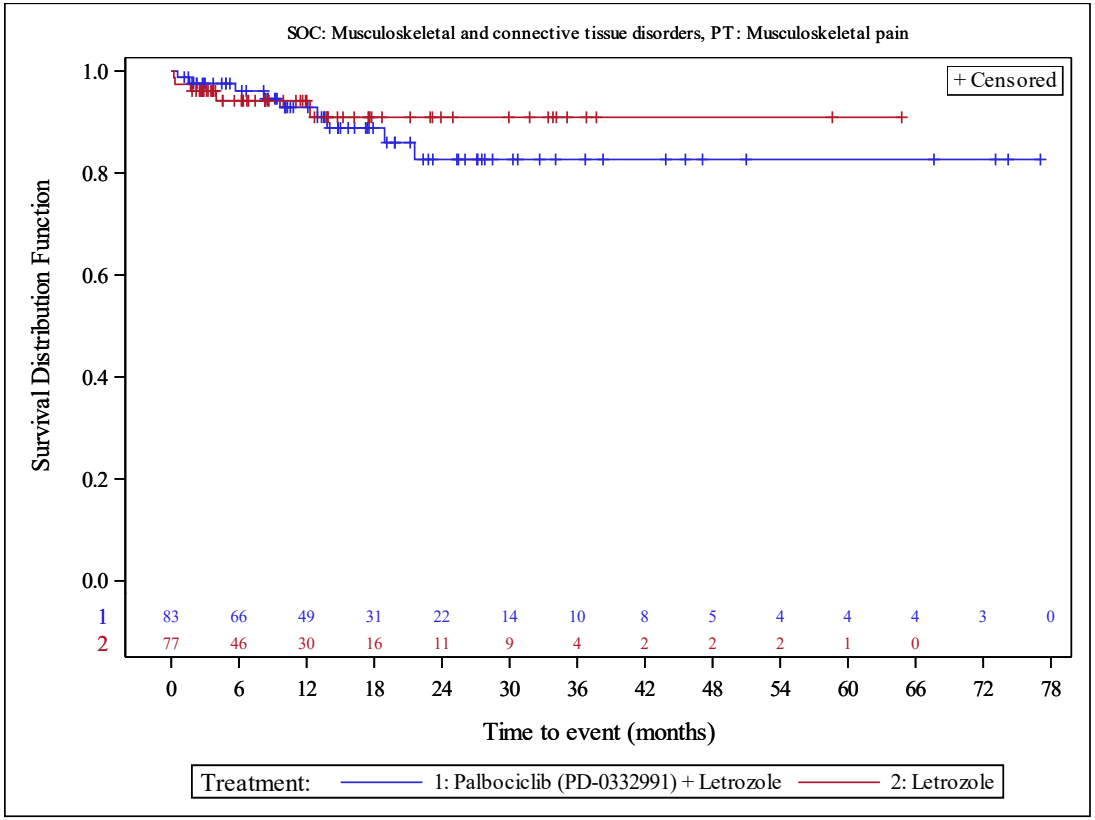
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



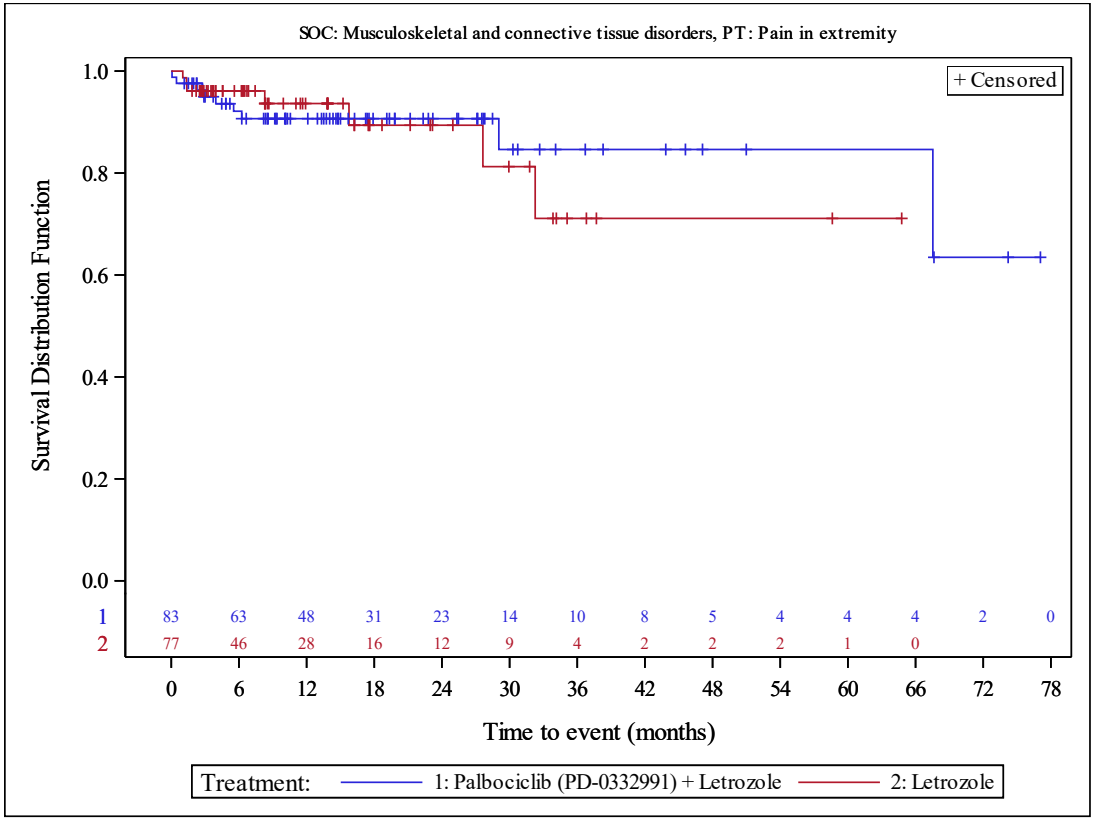
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



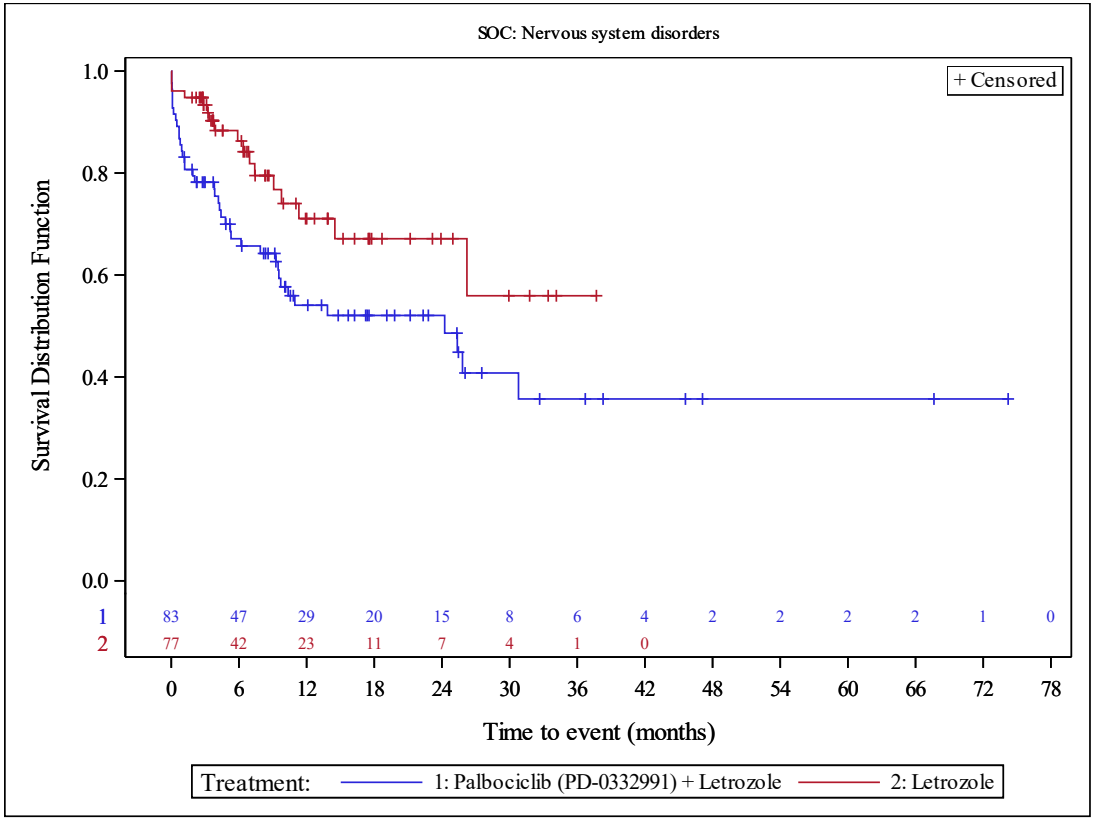
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



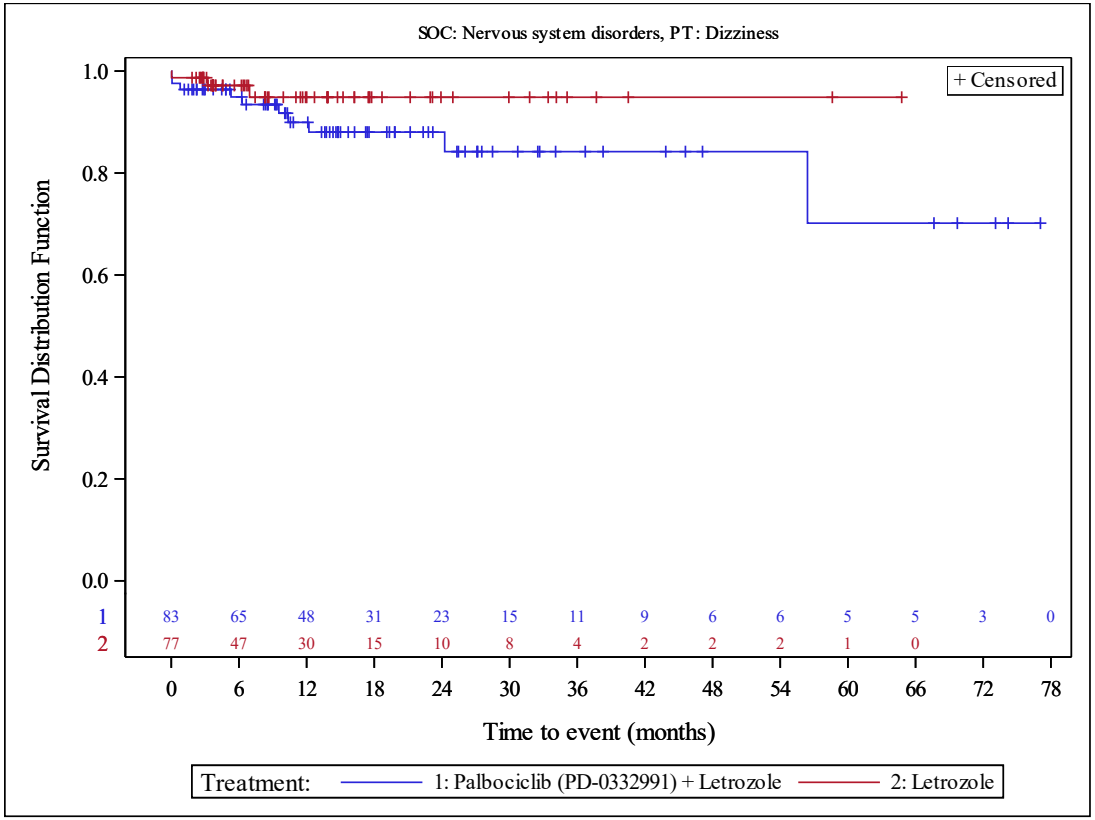
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



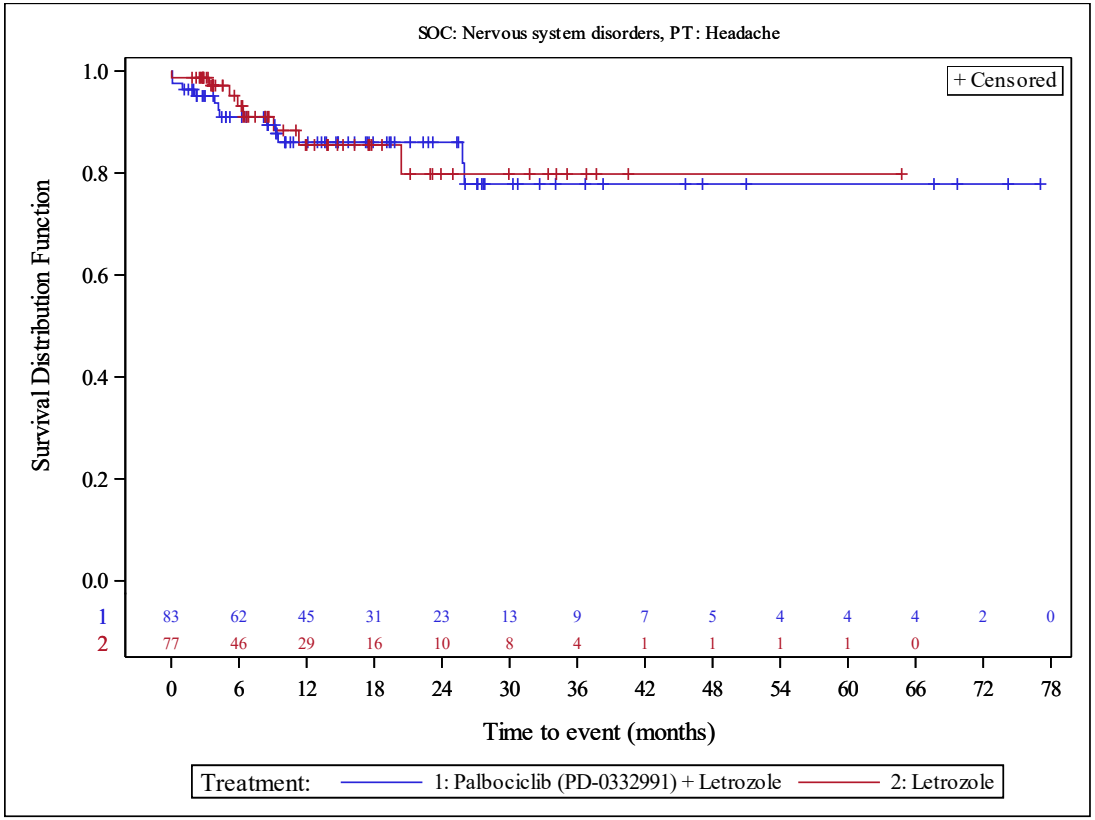
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



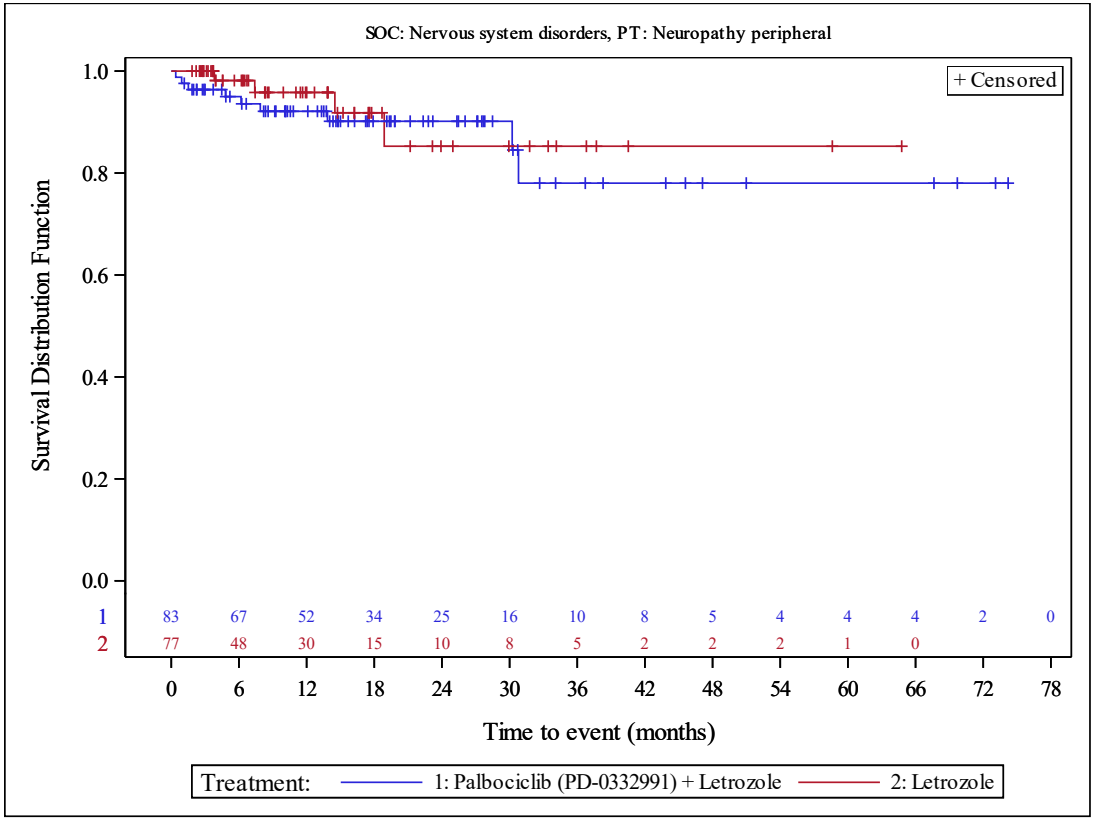
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



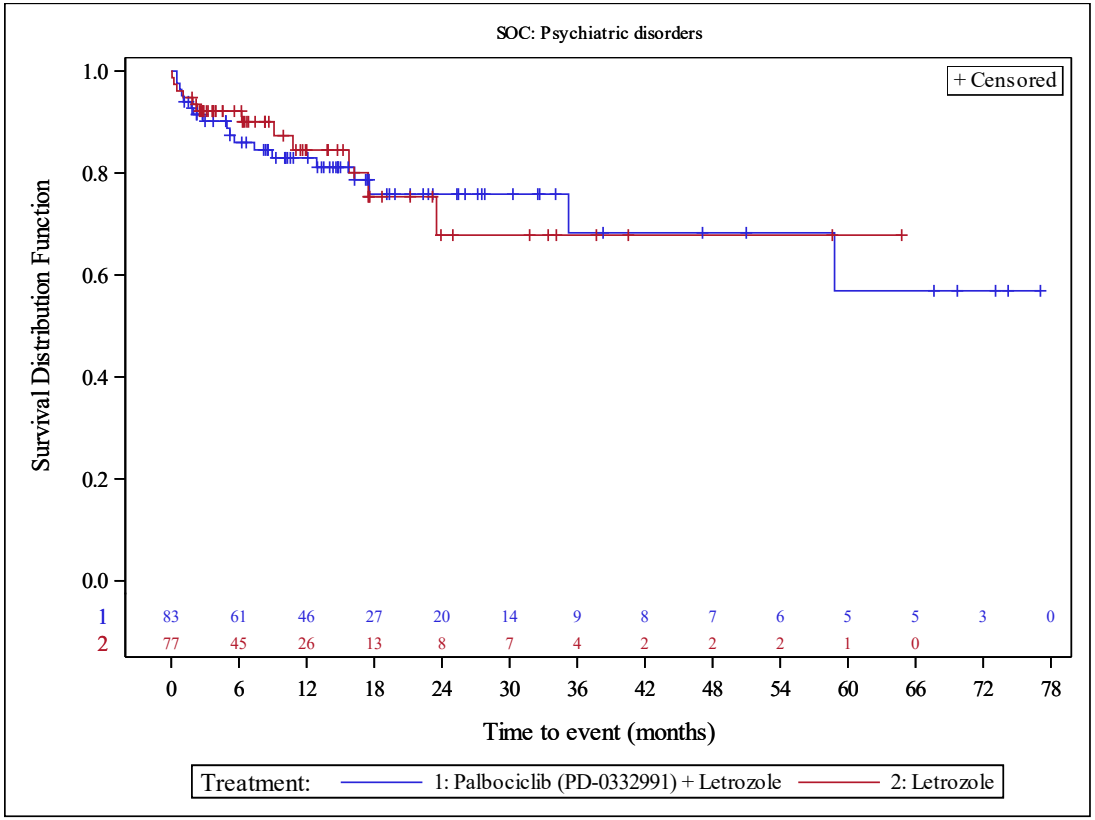
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



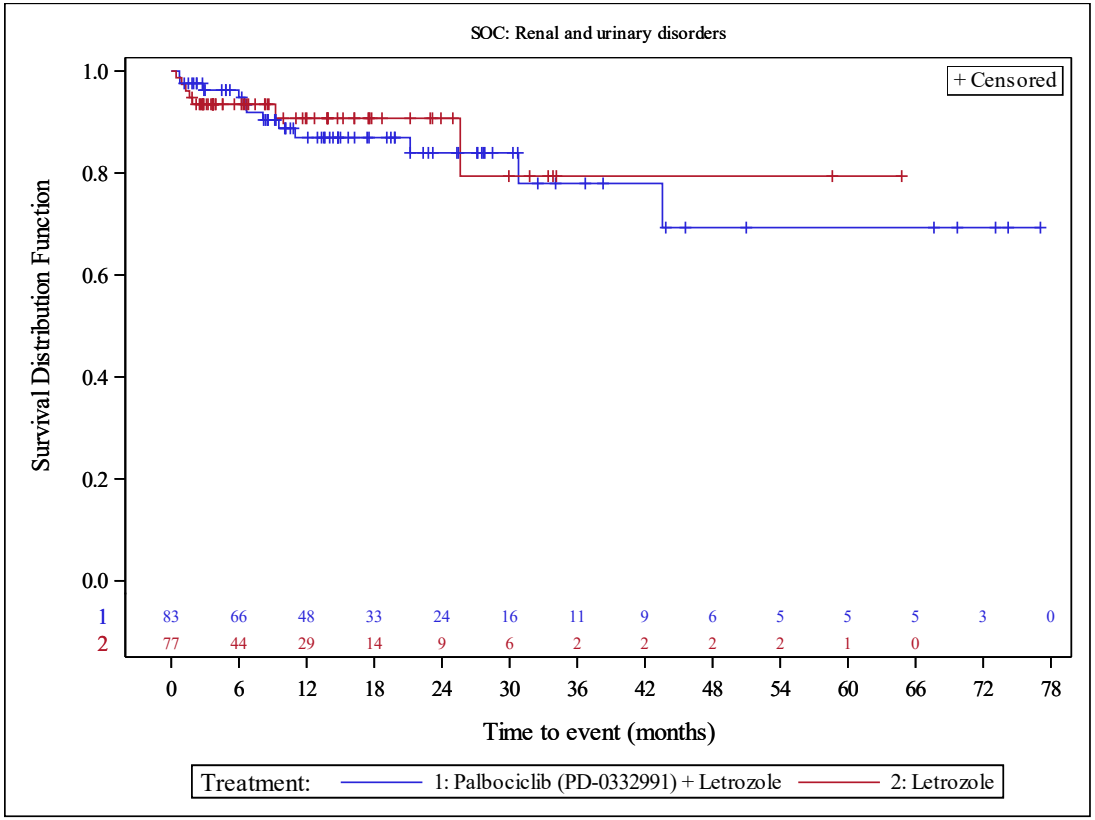
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



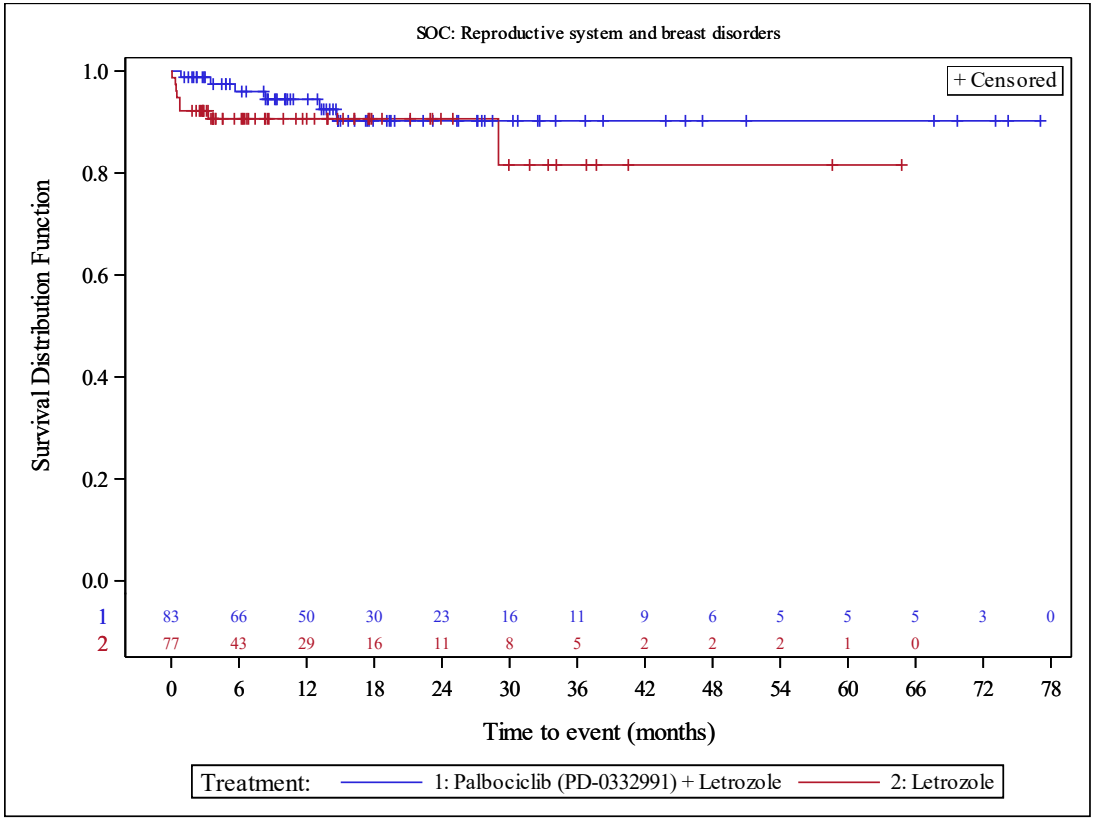
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



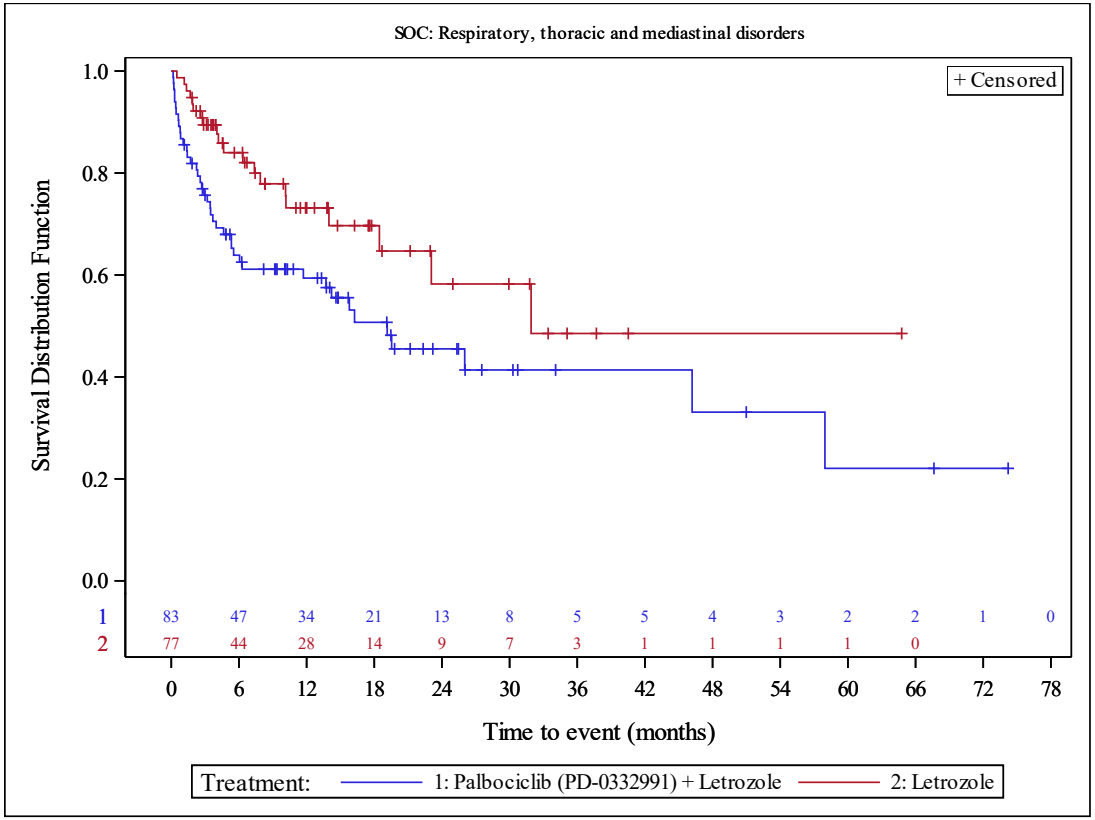
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



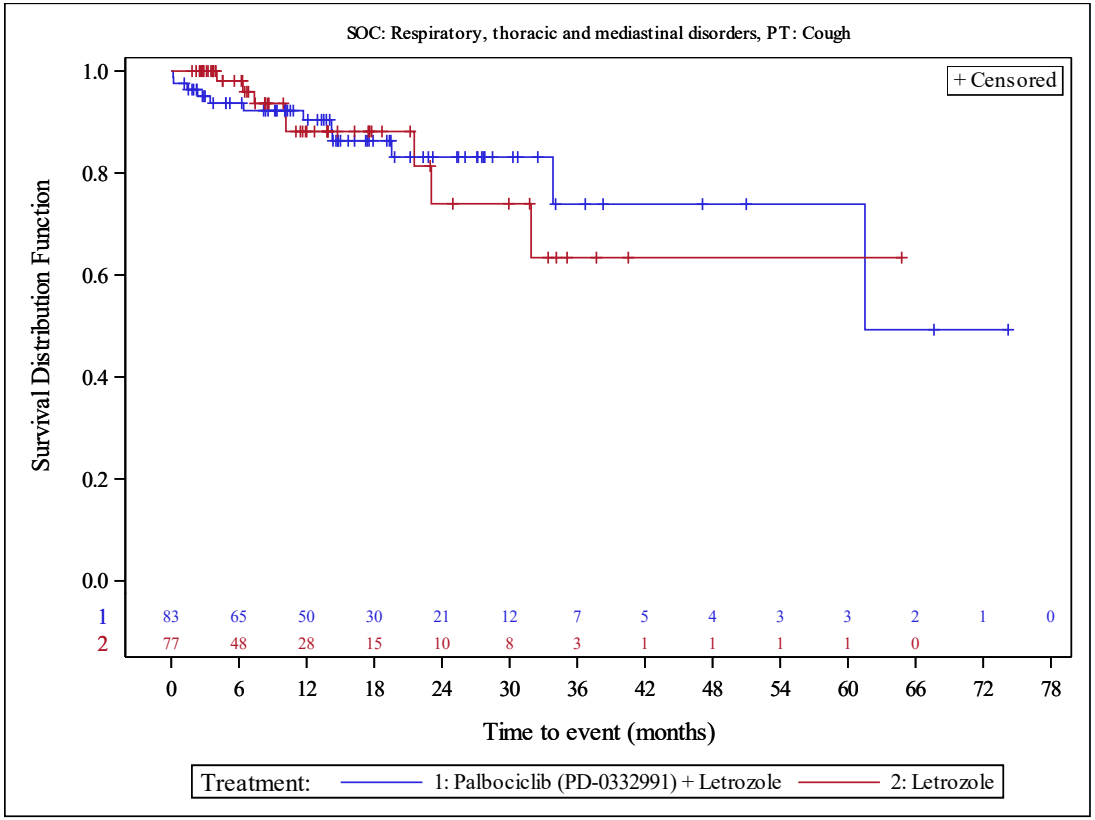
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



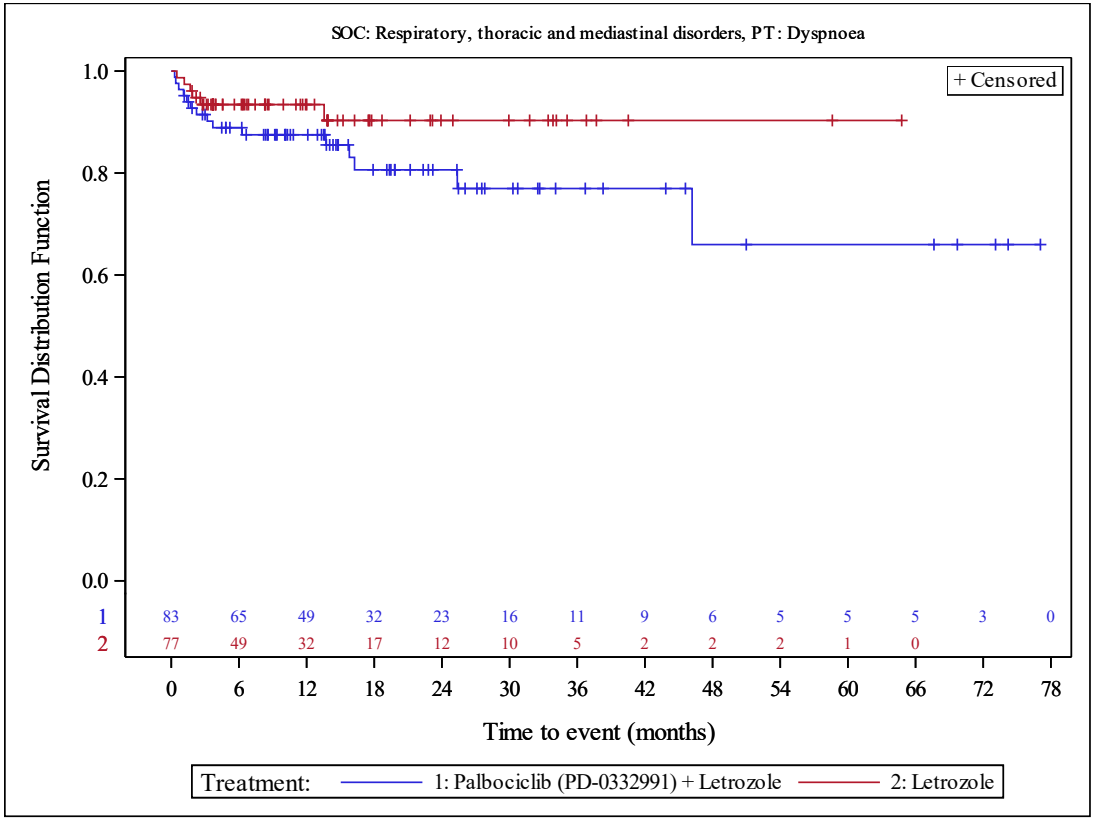
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



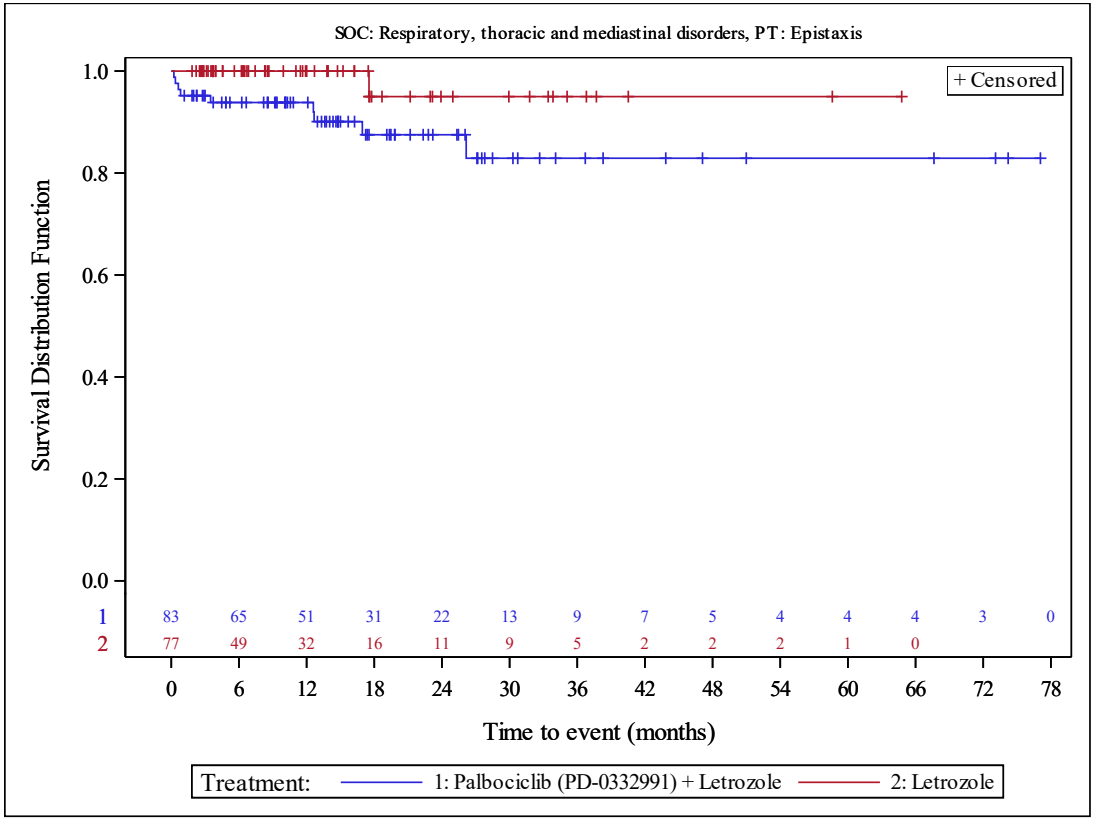
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



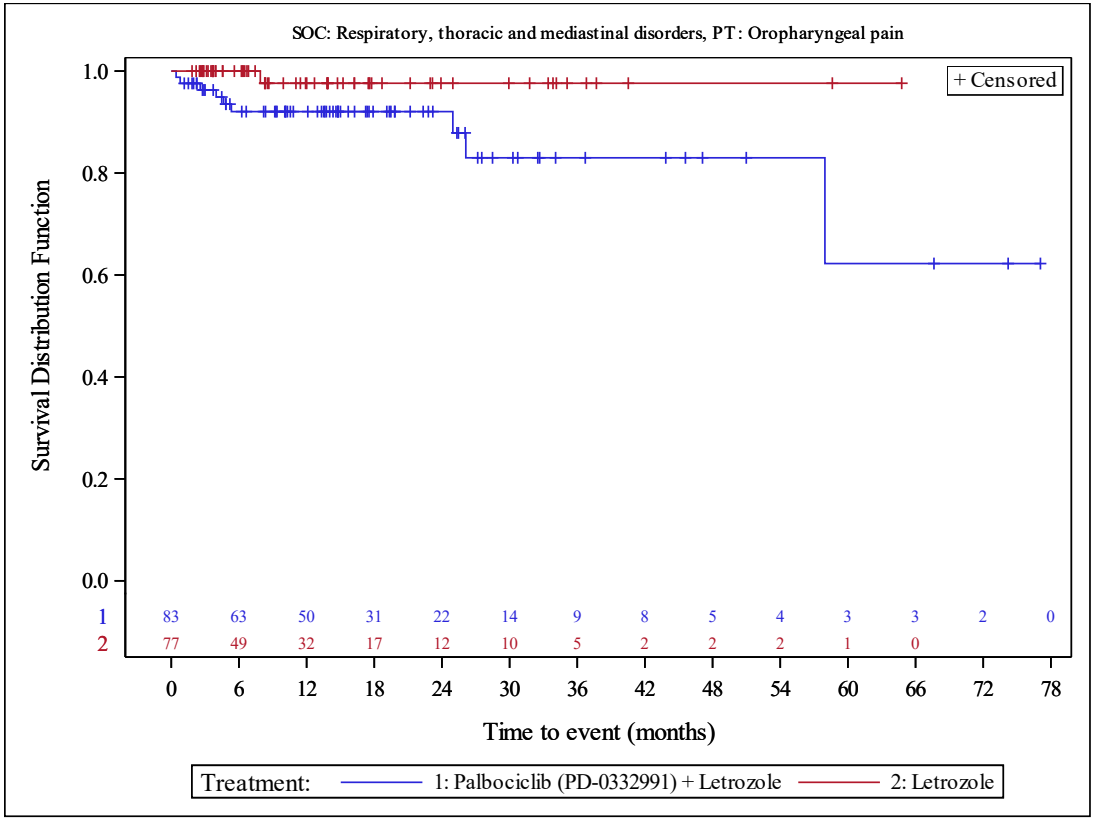
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



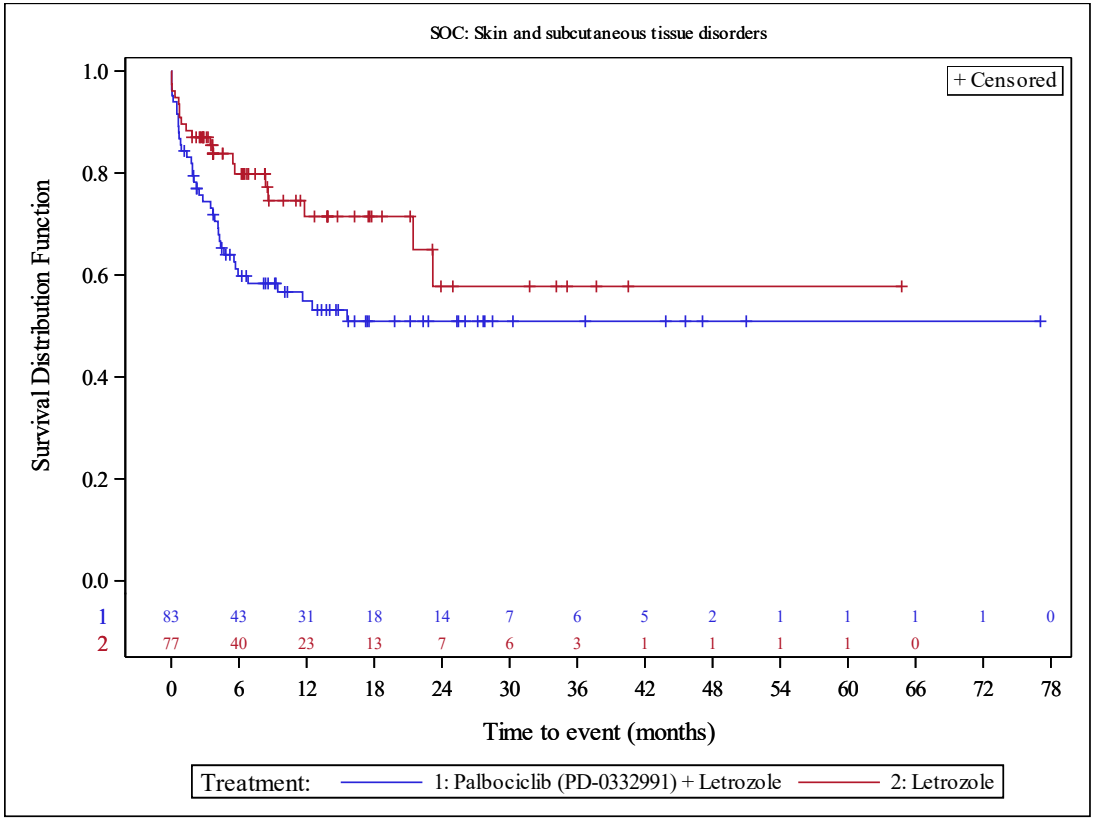
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



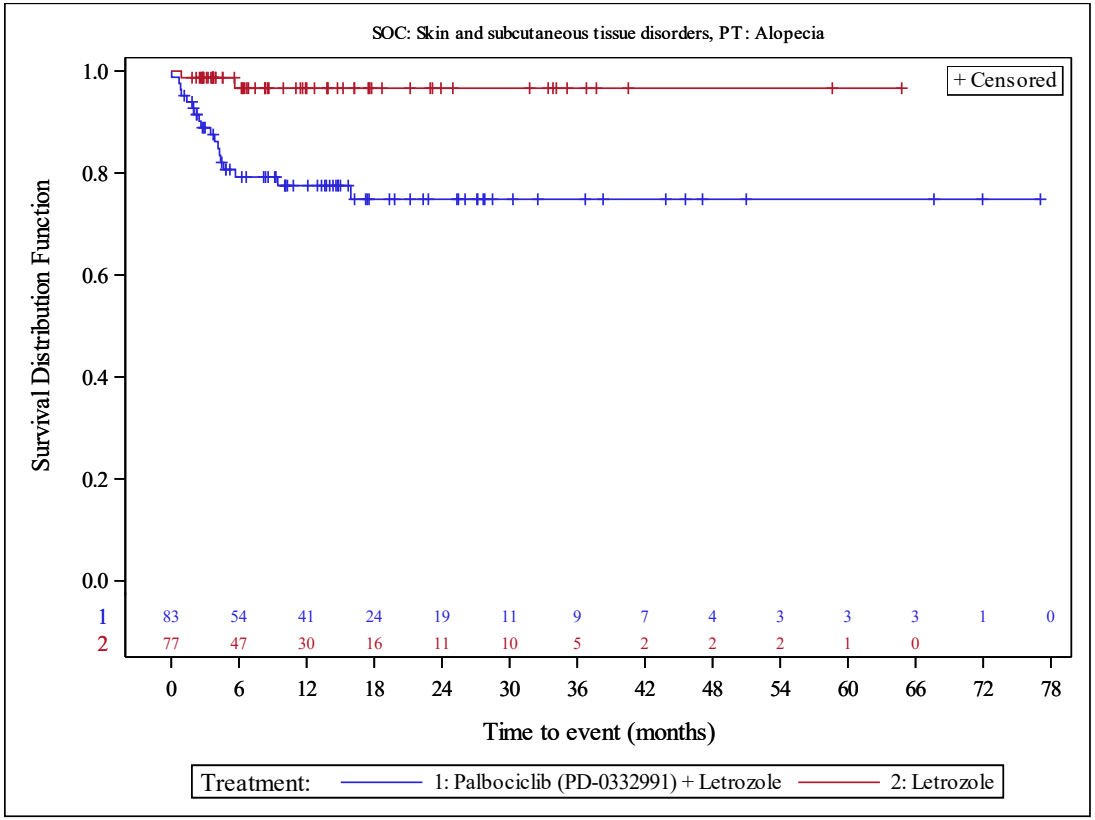
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



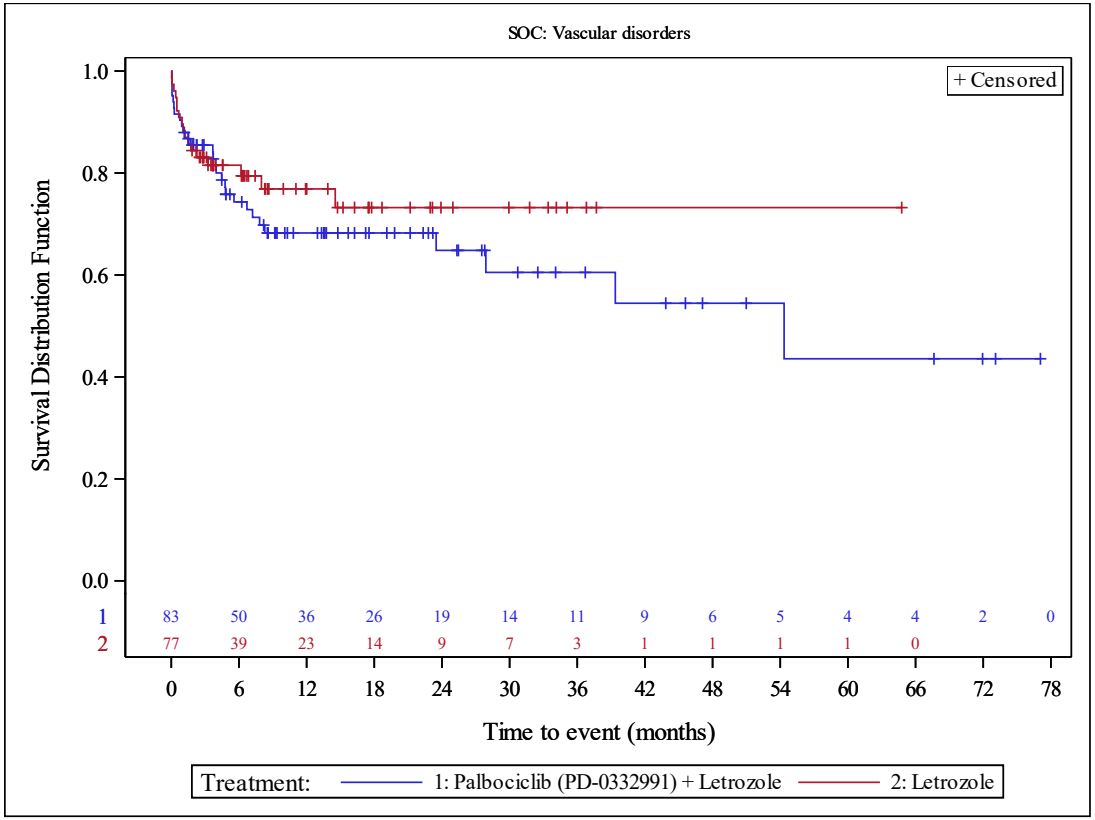
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



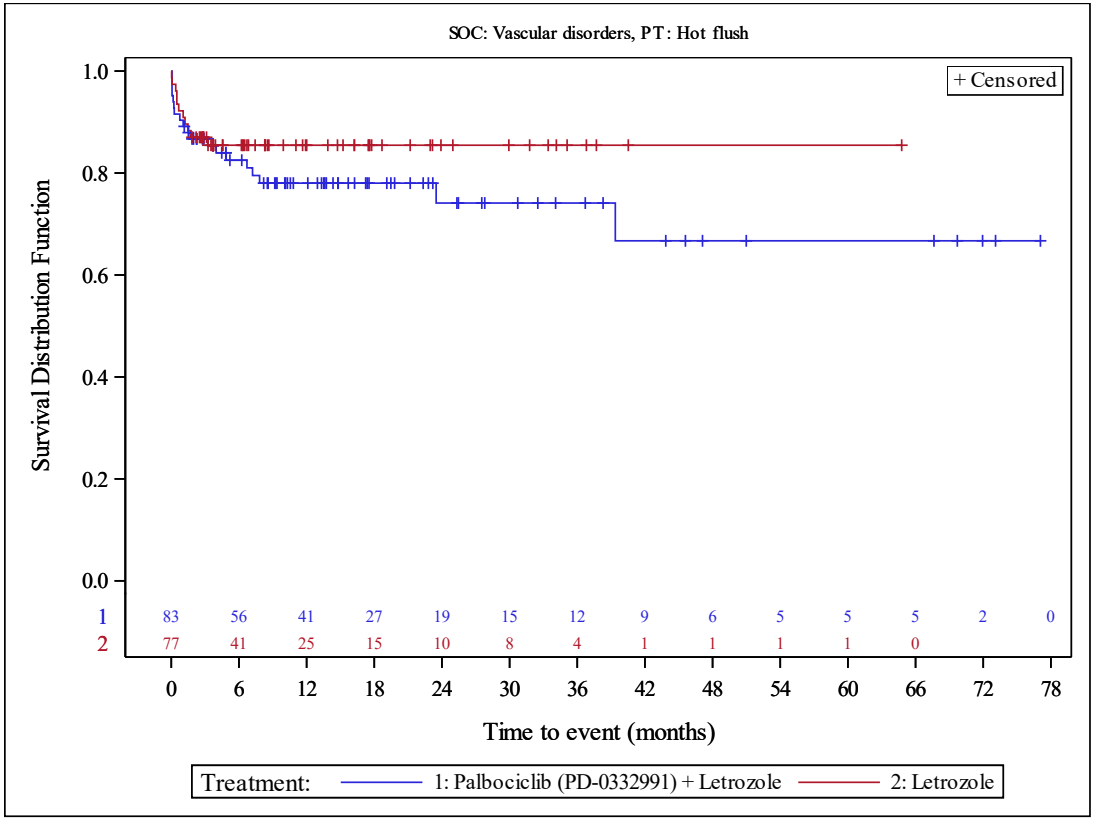
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



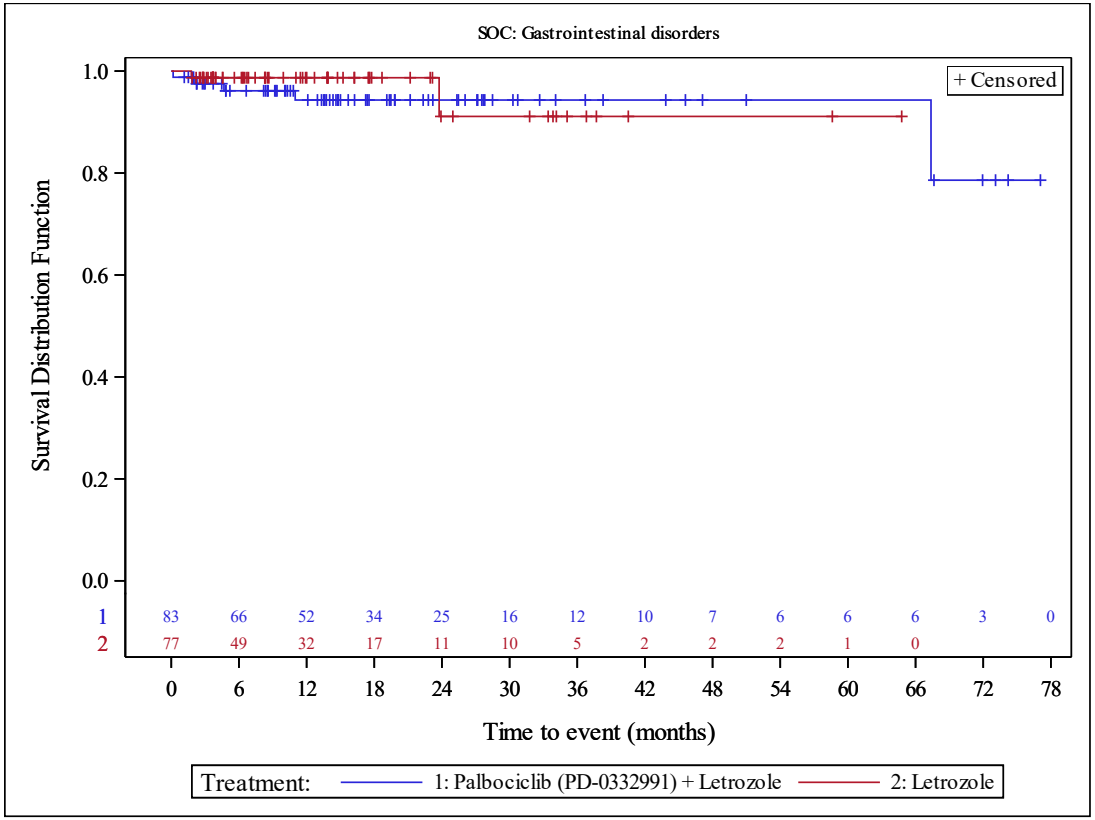
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



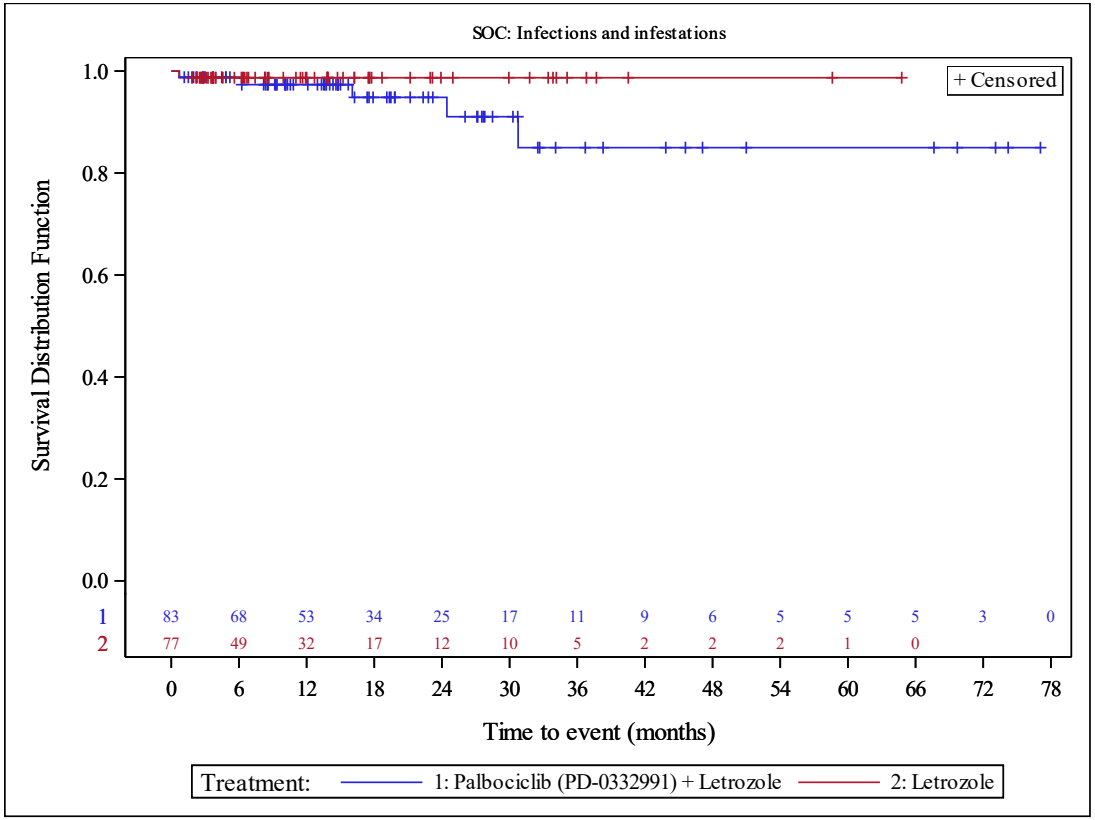
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



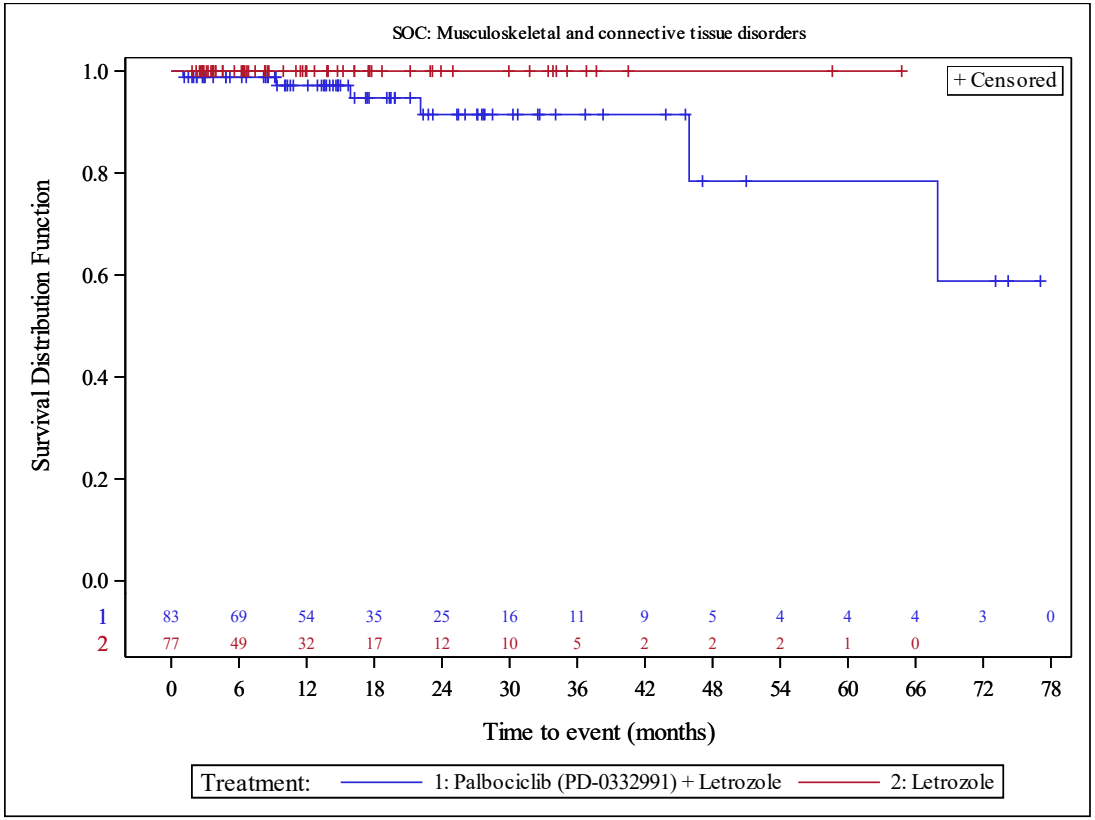
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



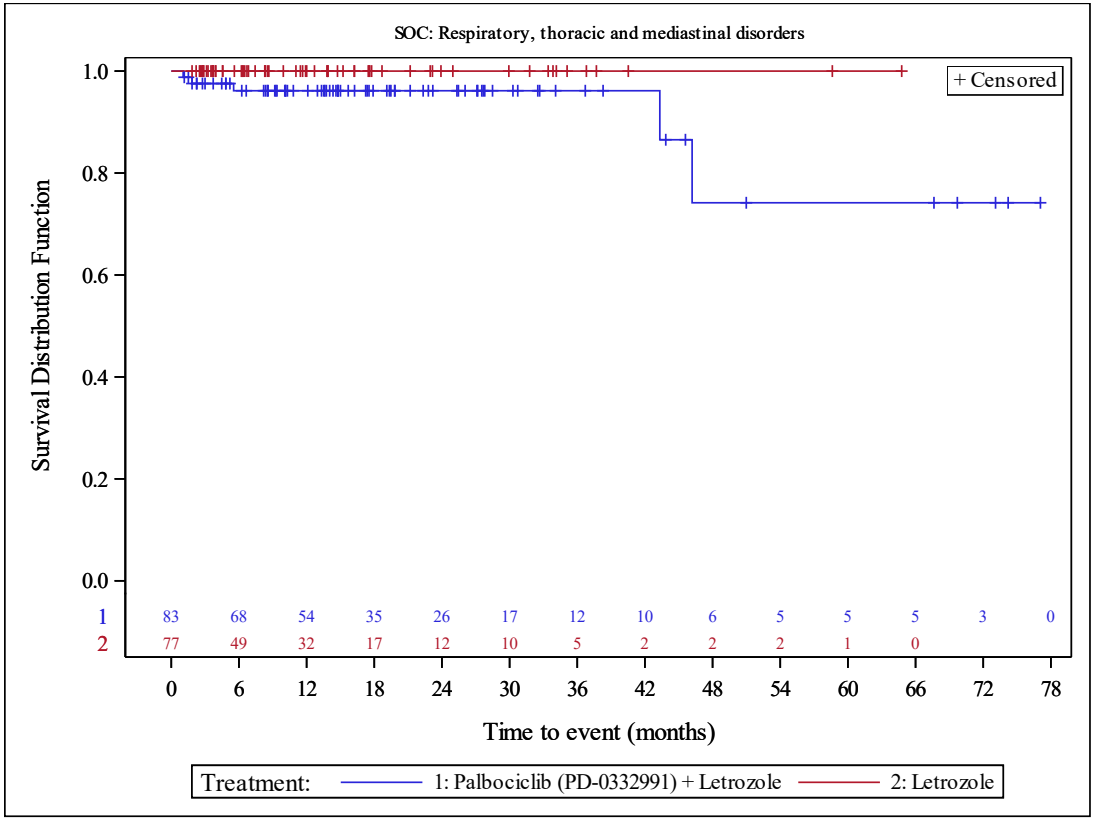
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



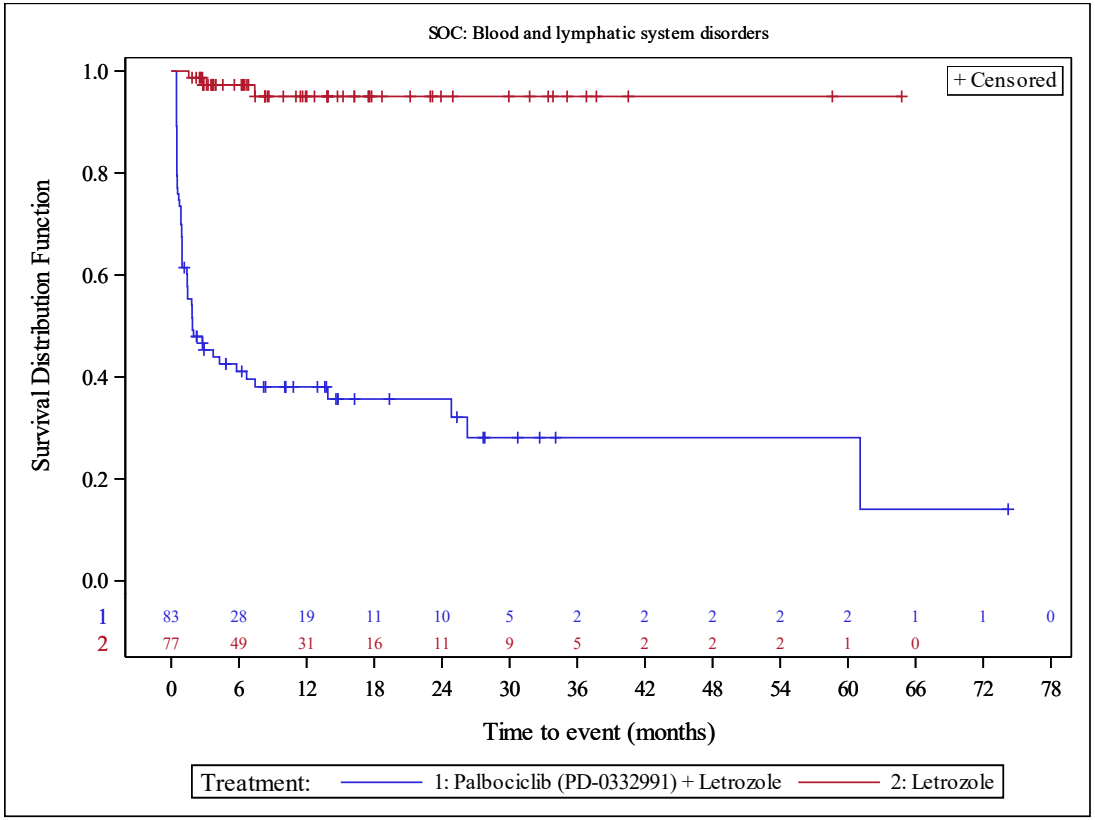
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



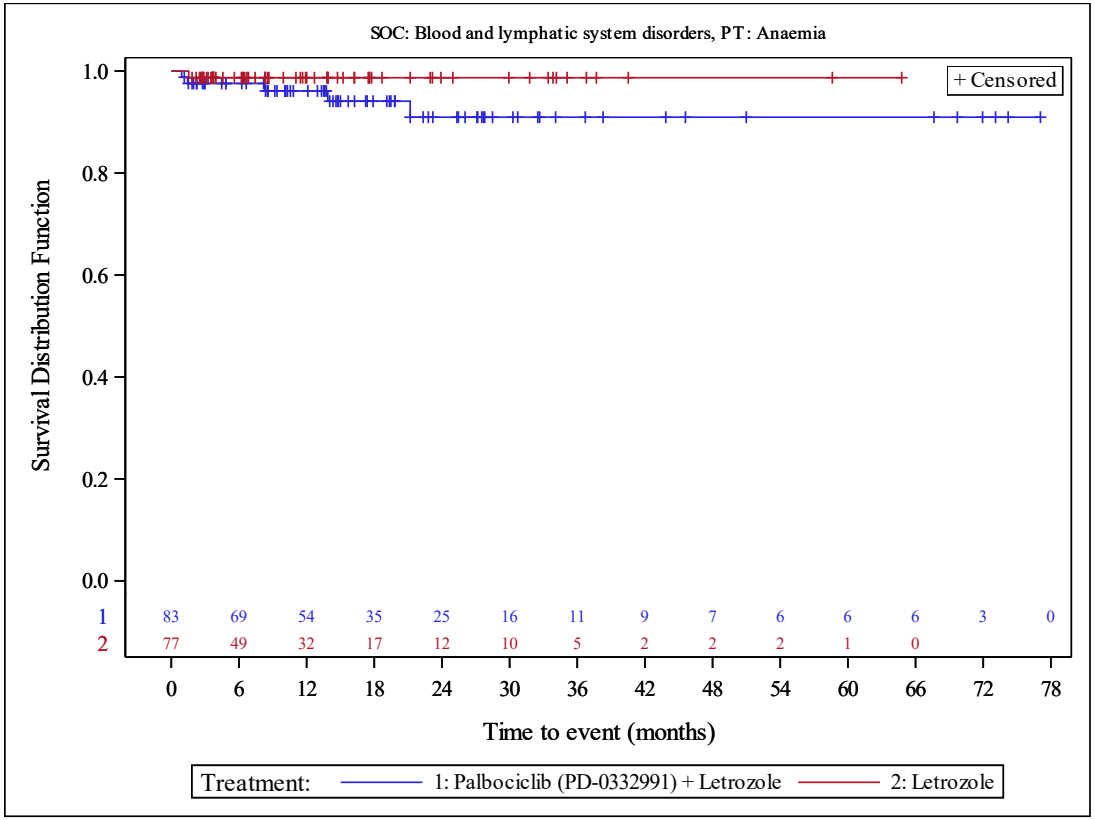
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



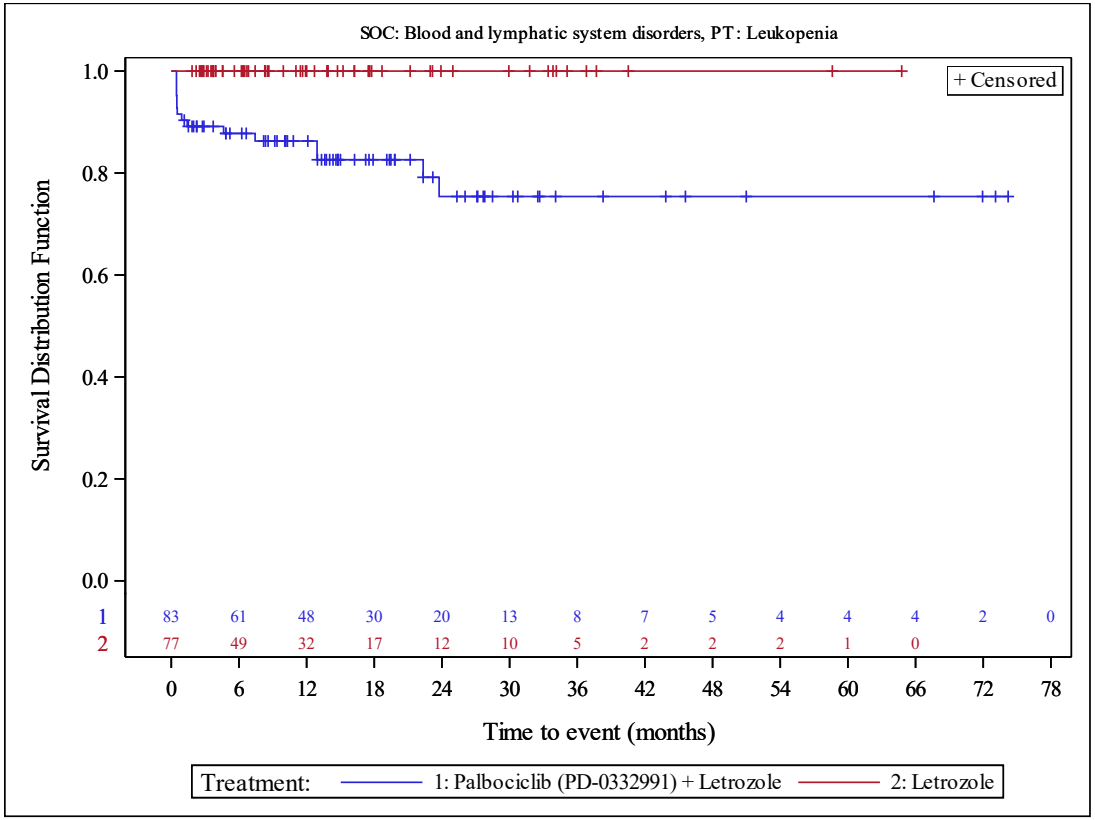
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



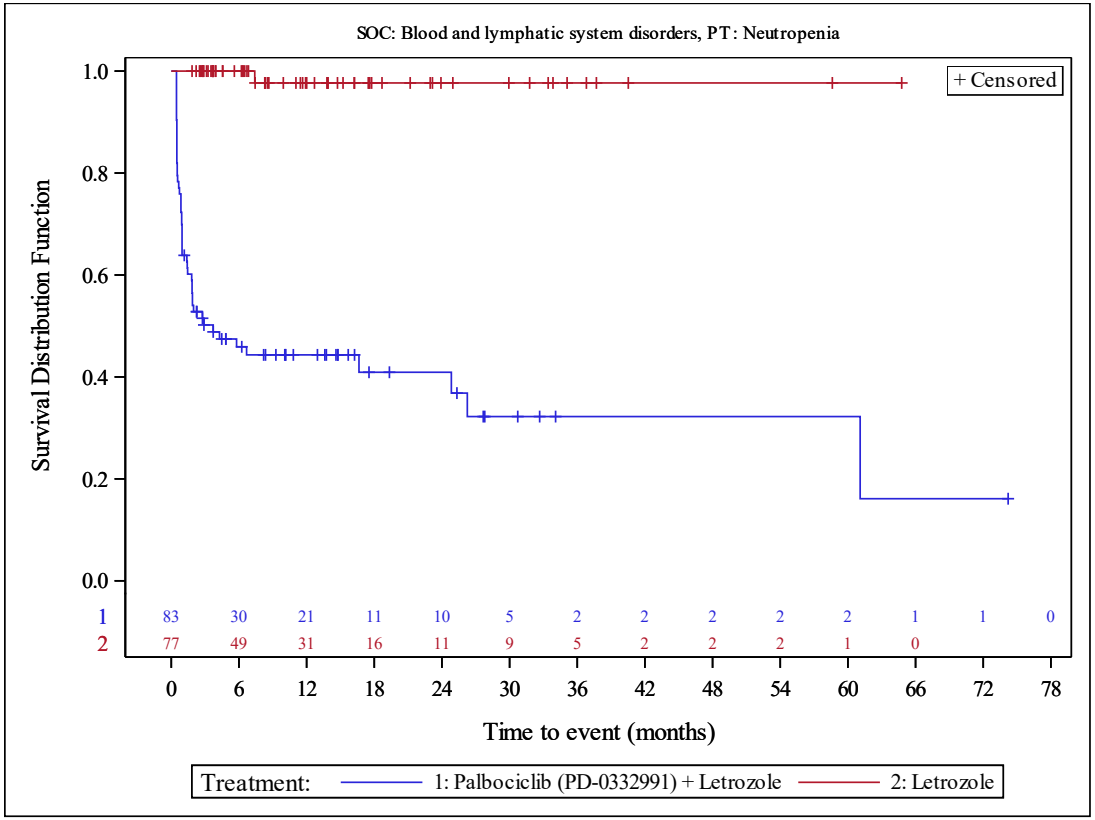
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



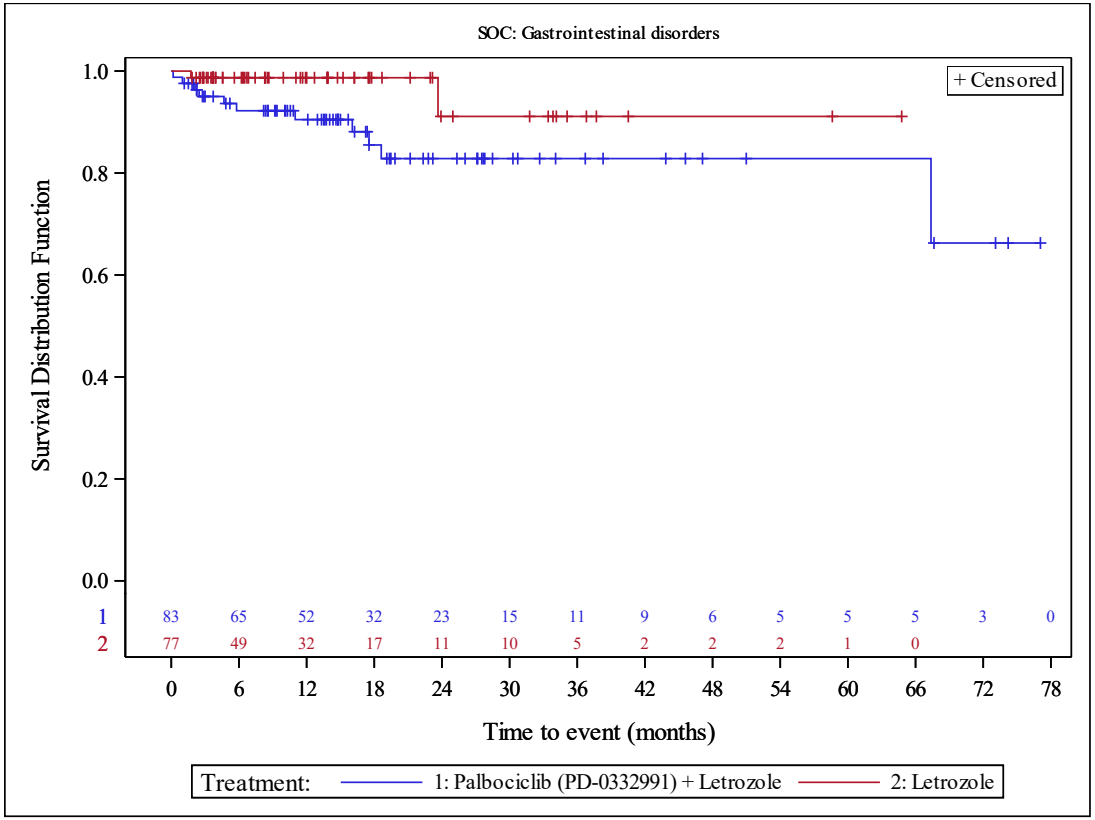
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



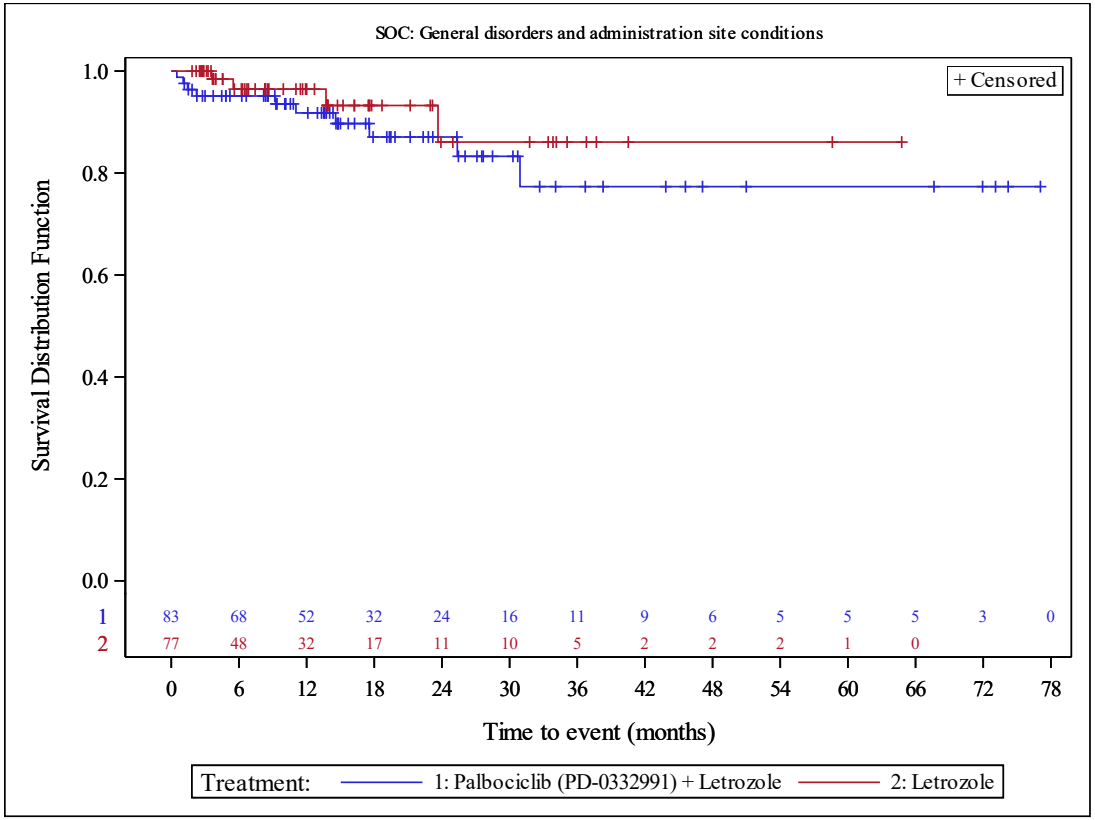
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



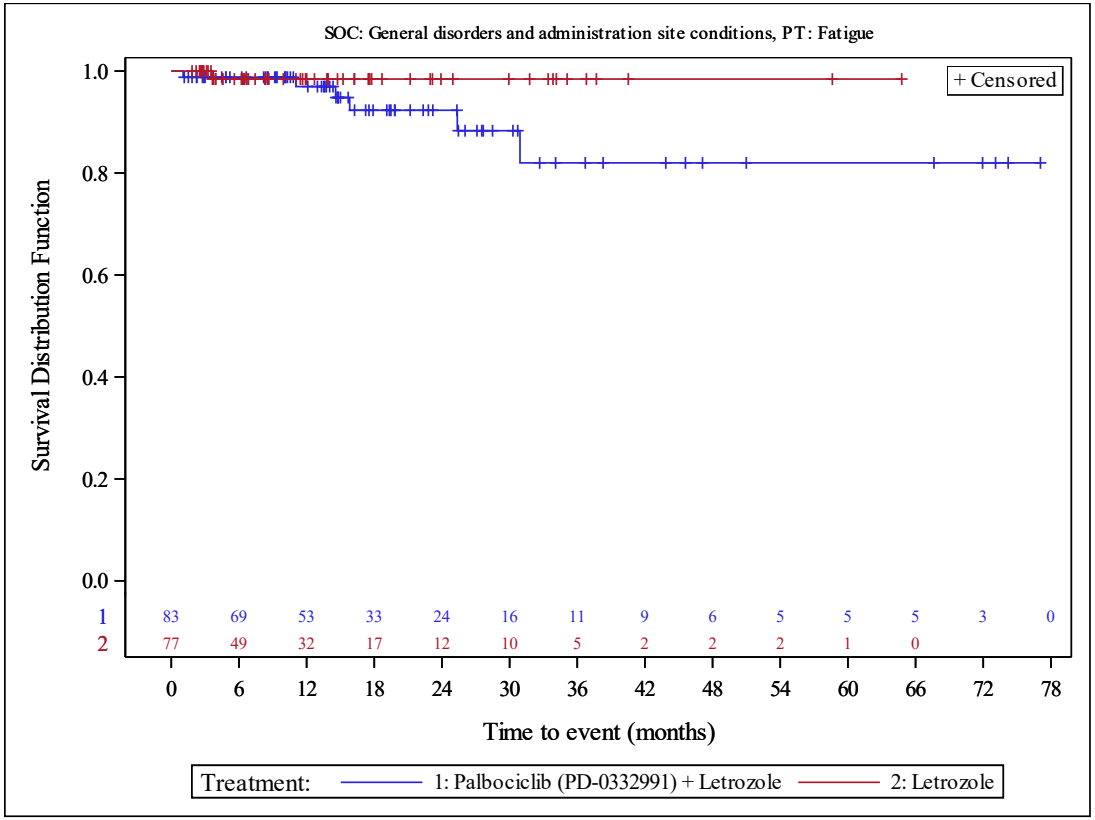
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



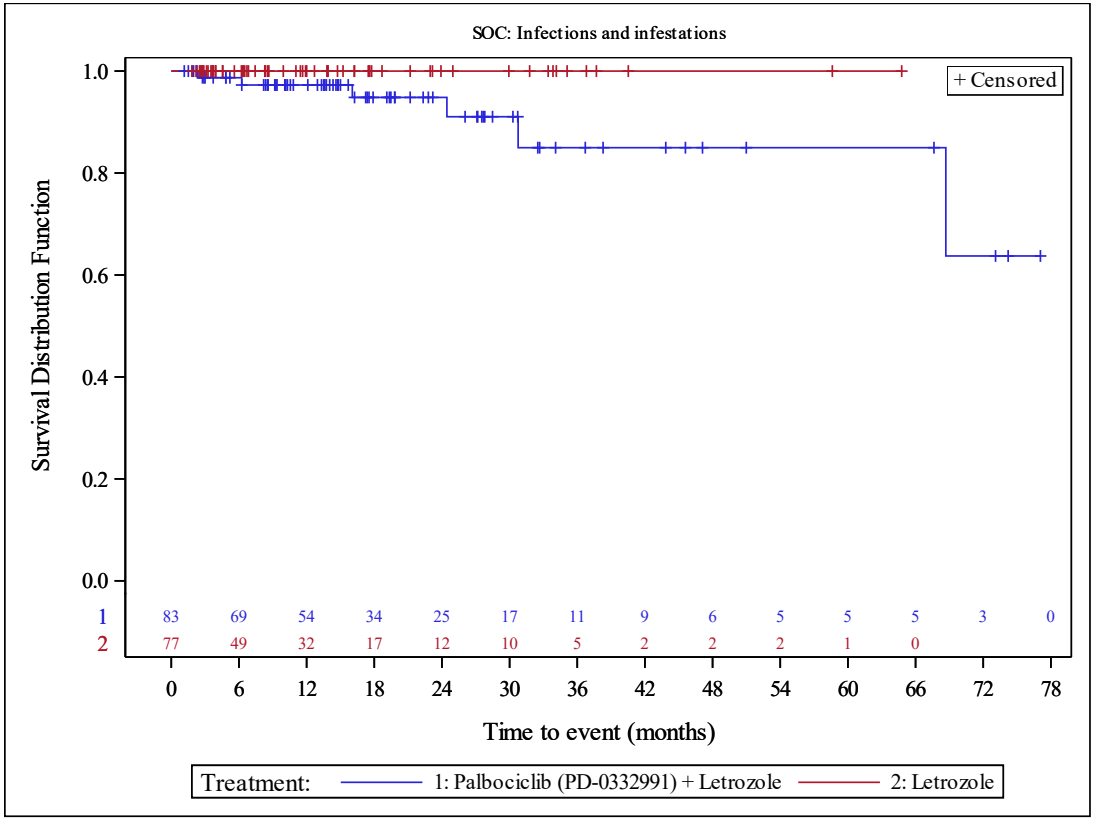
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



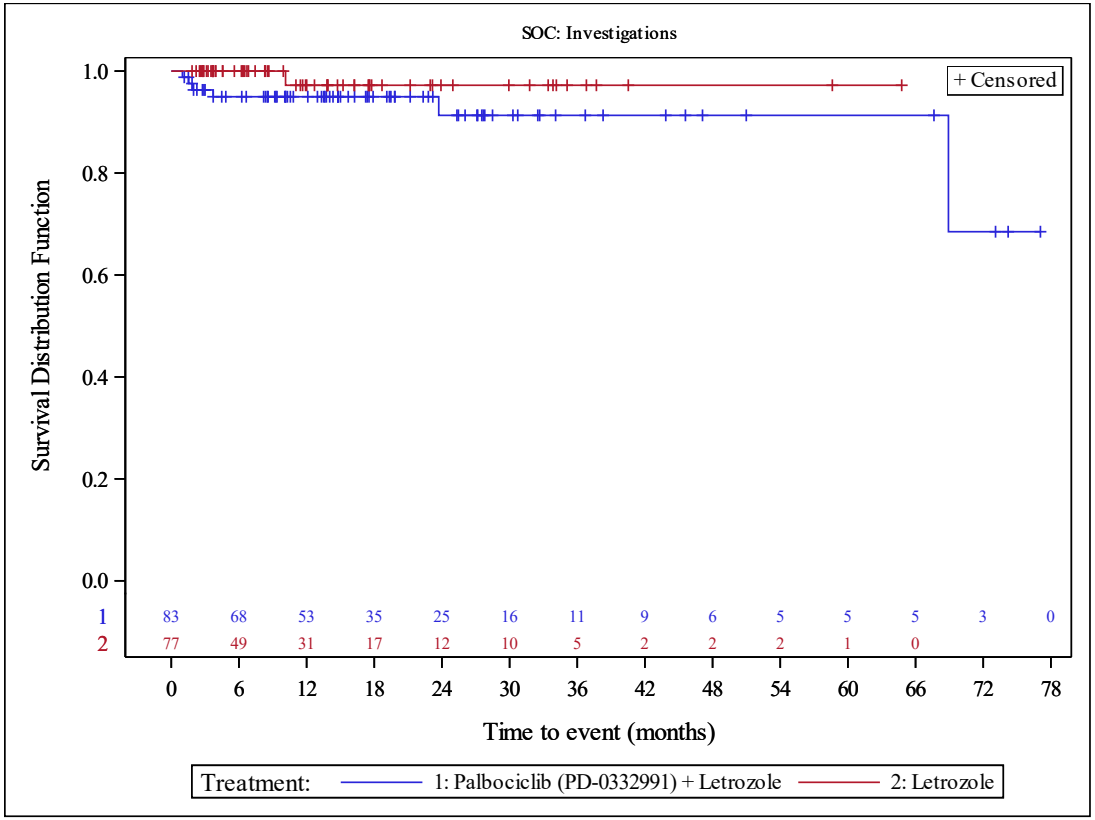
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



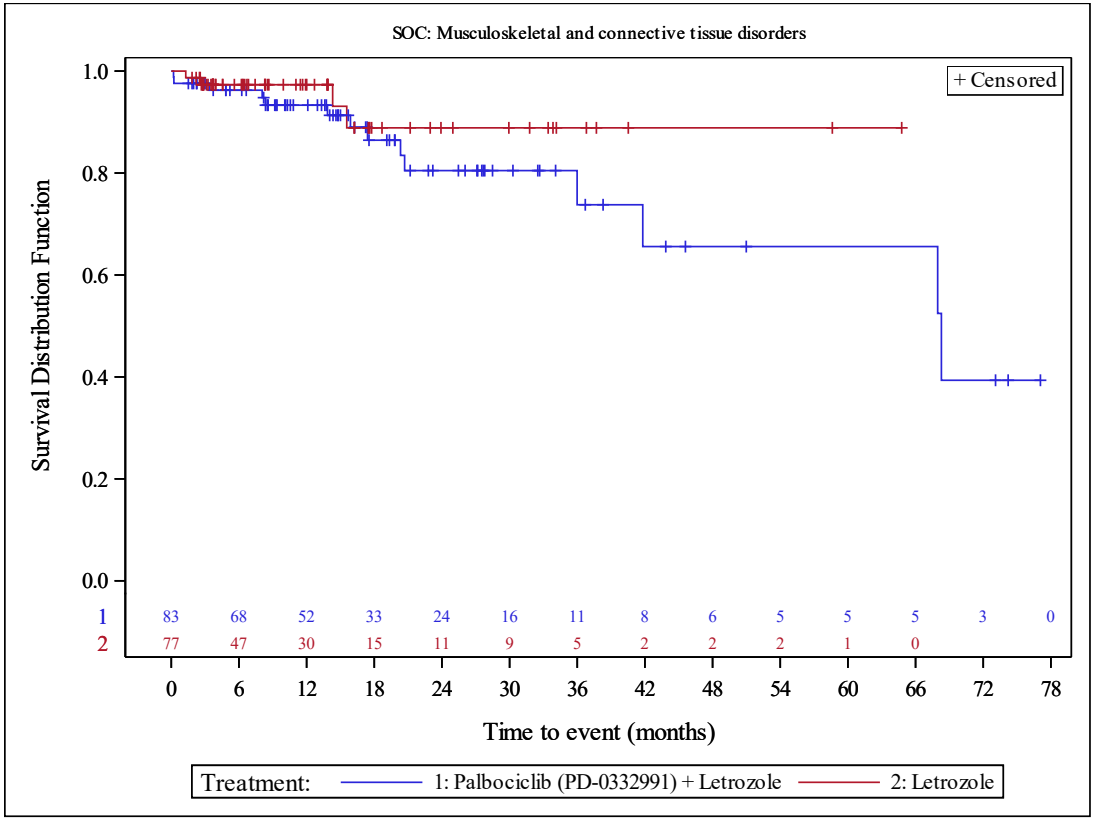
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



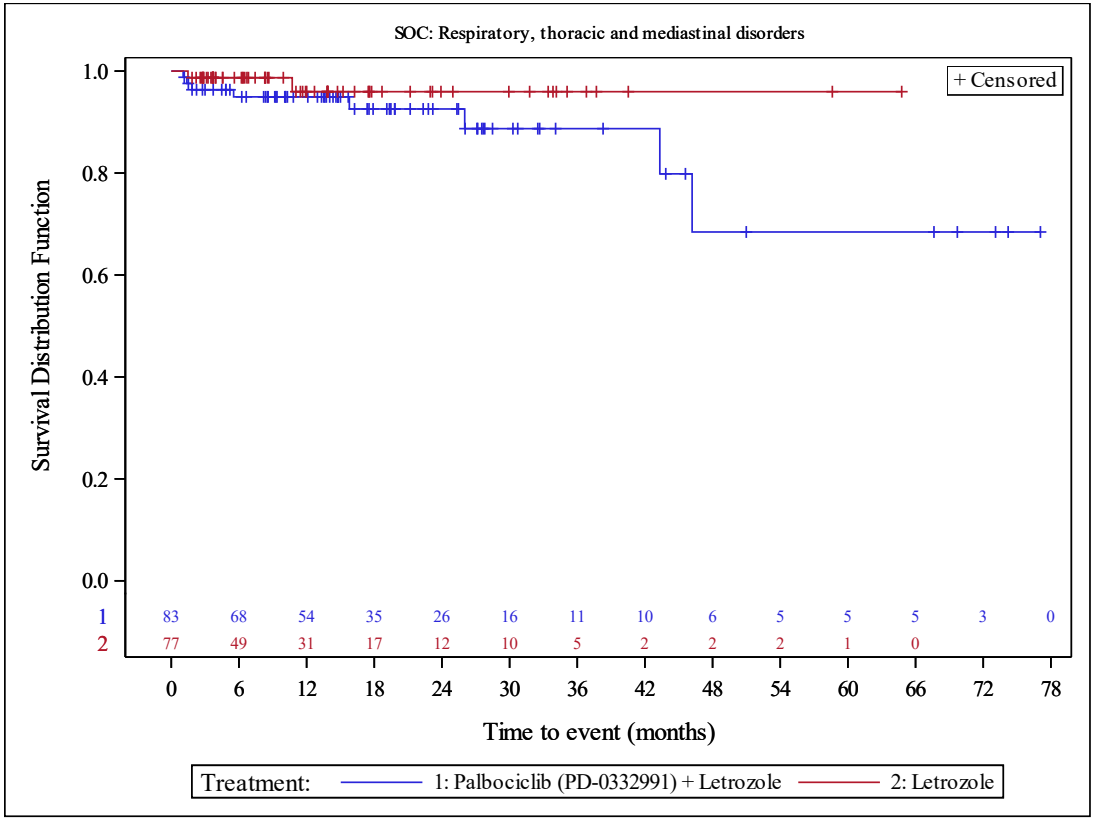
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



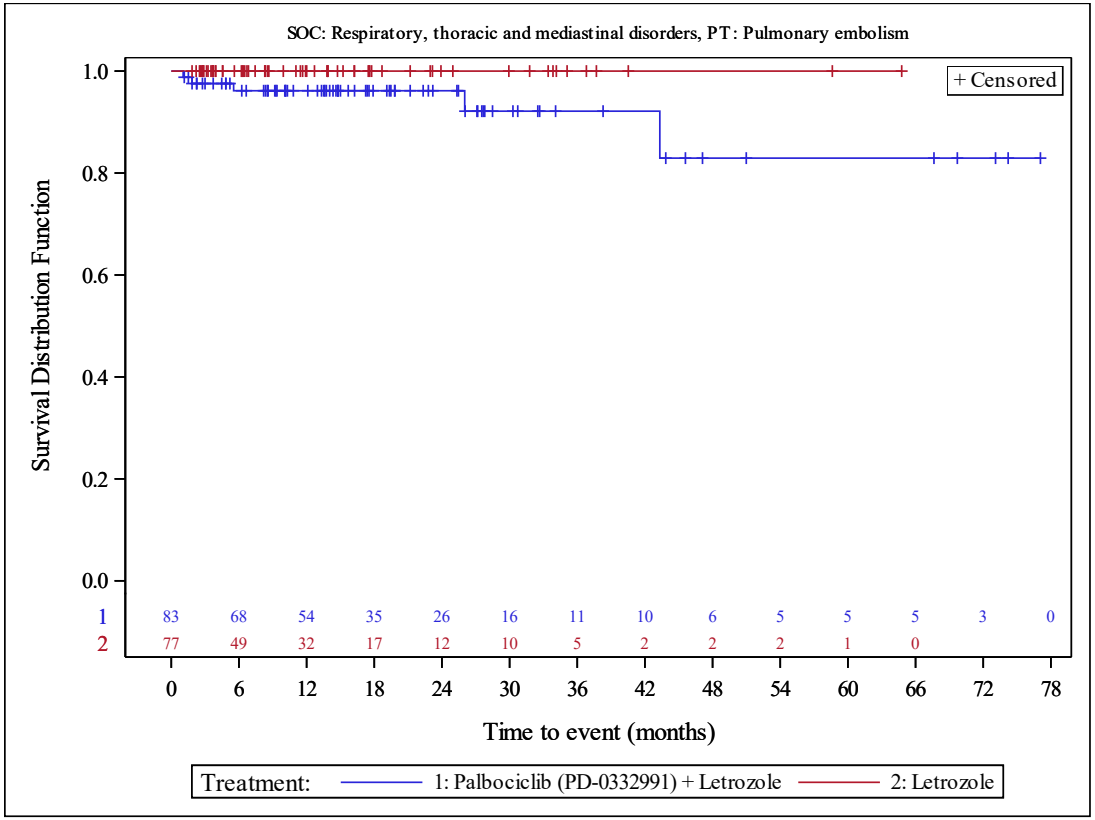
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

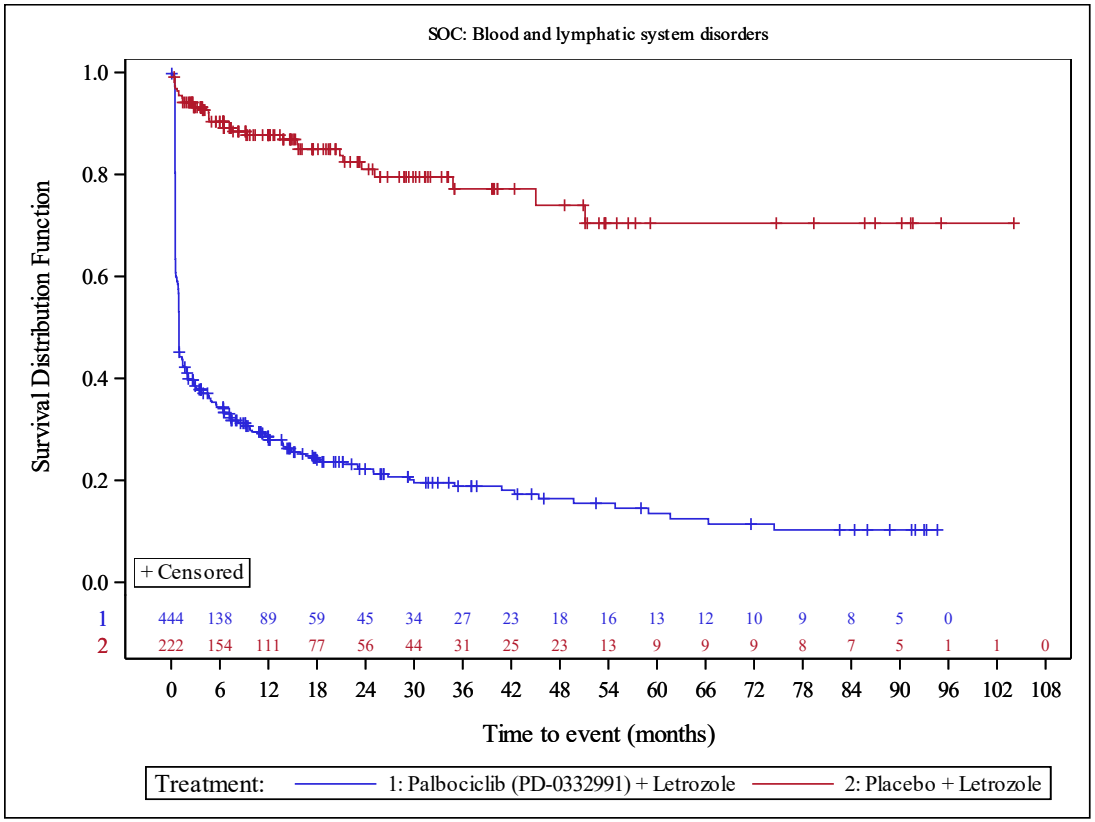
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481003 - (Date of Data Cutoff: 30Dec2016)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Group: Phase 2 Combined - Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

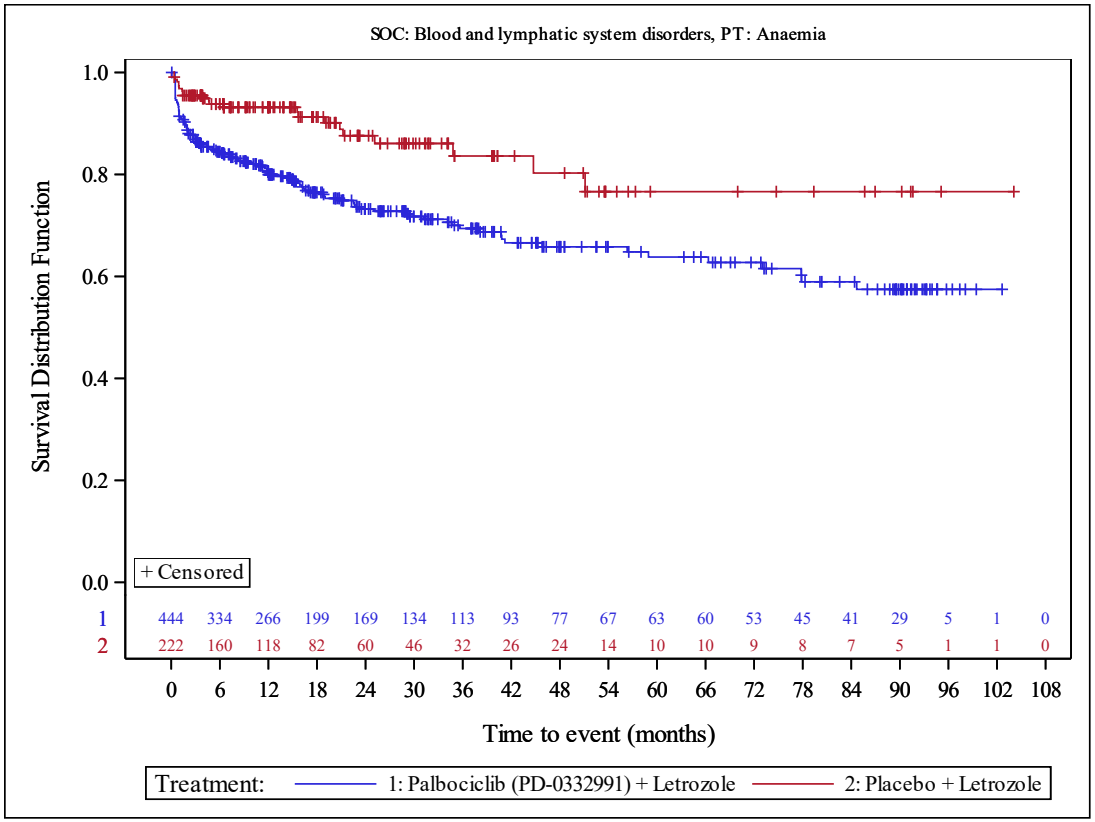
Anhang 4-G 1.11.51: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



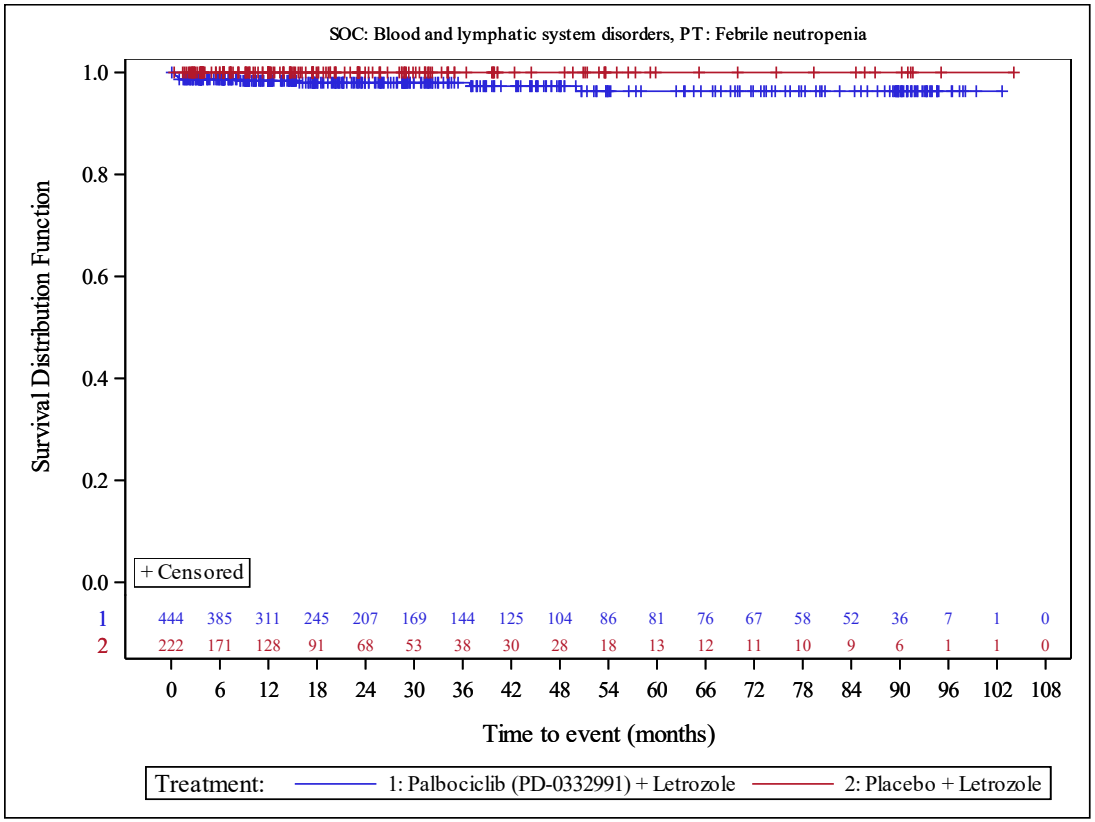
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



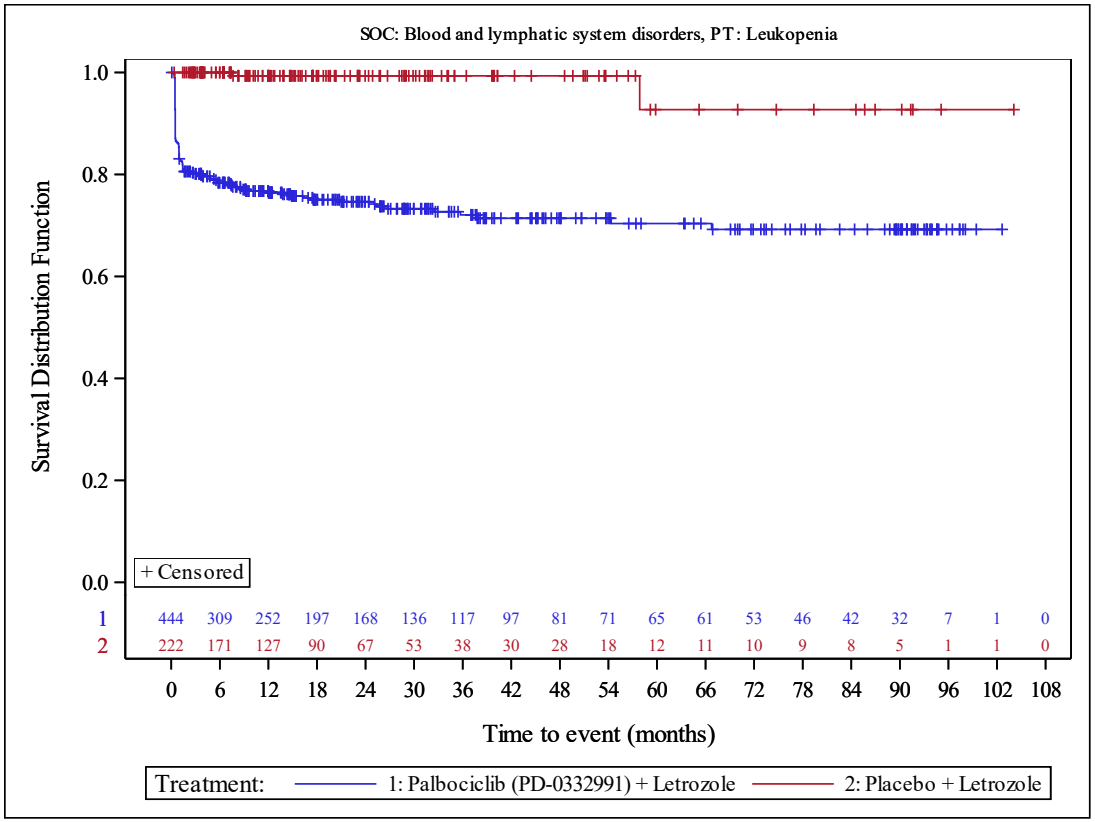
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



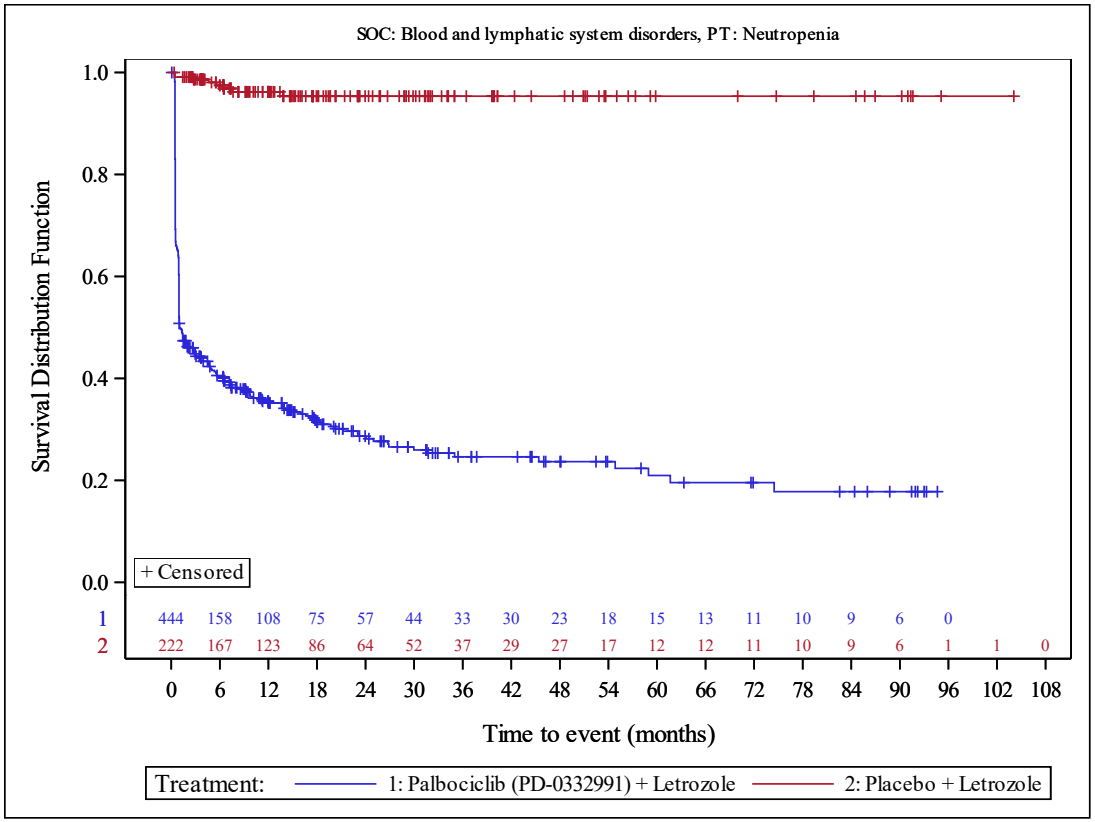
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



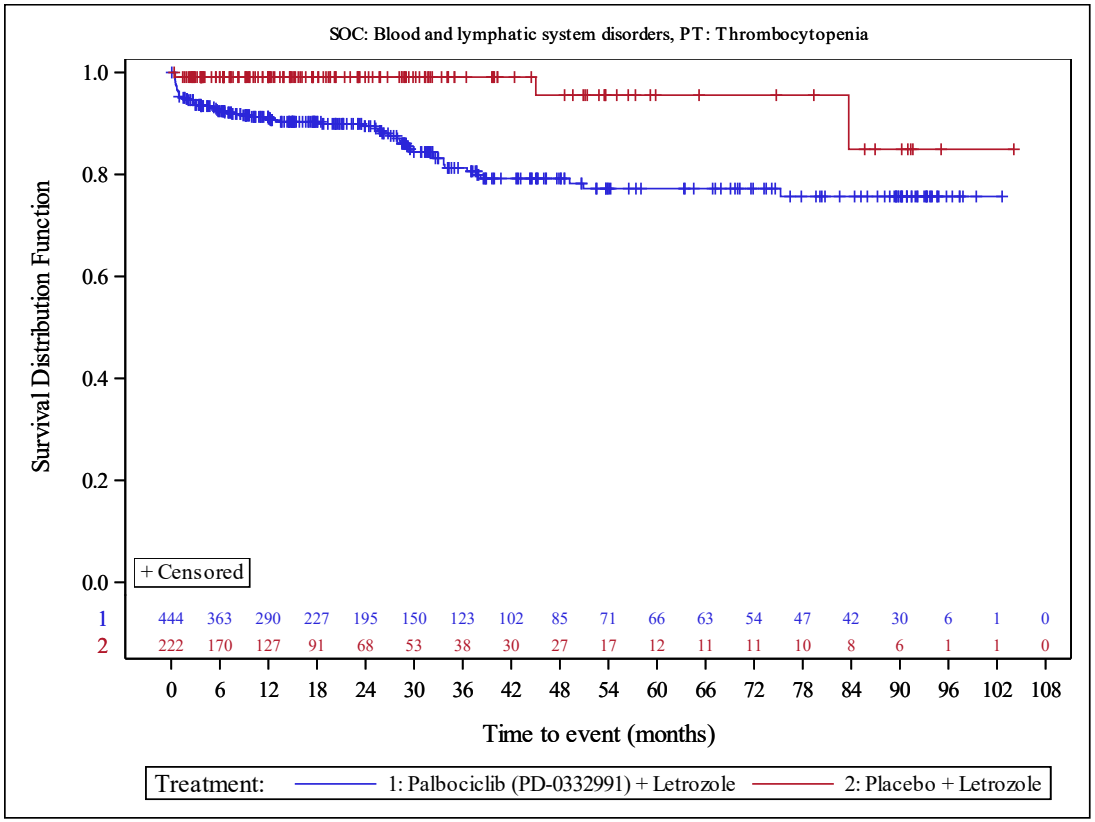
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



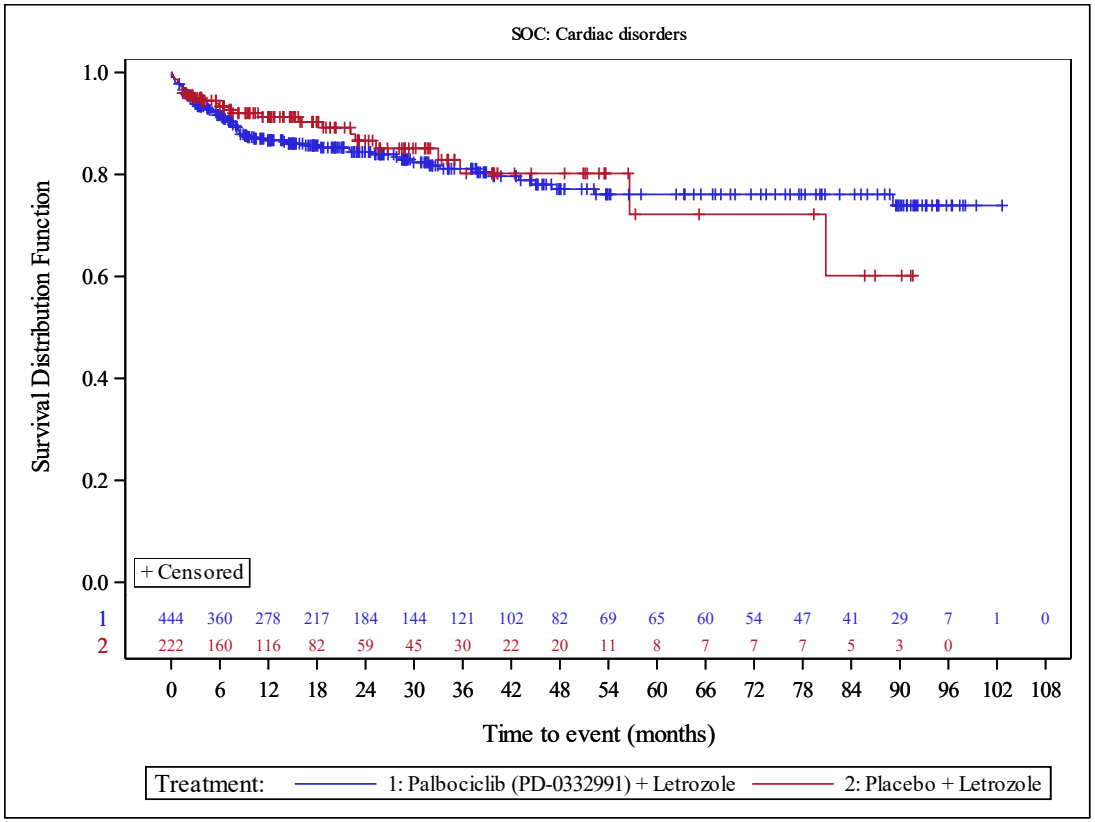
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



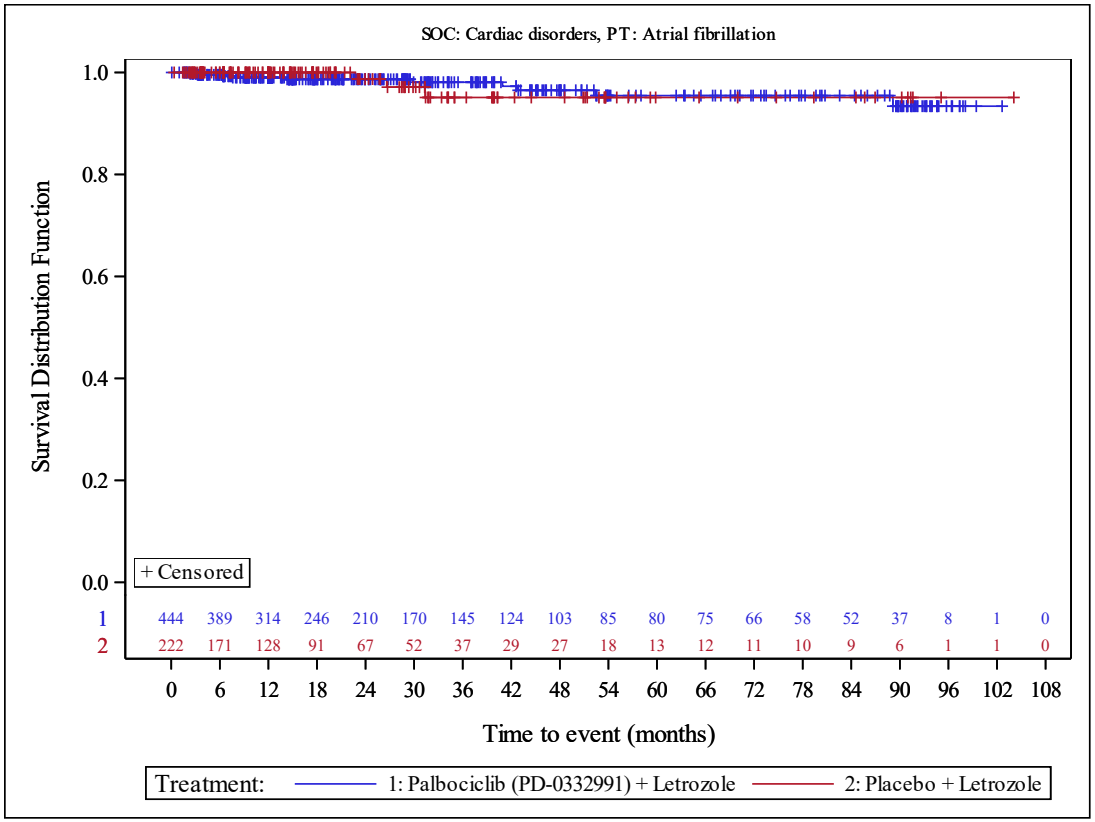
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



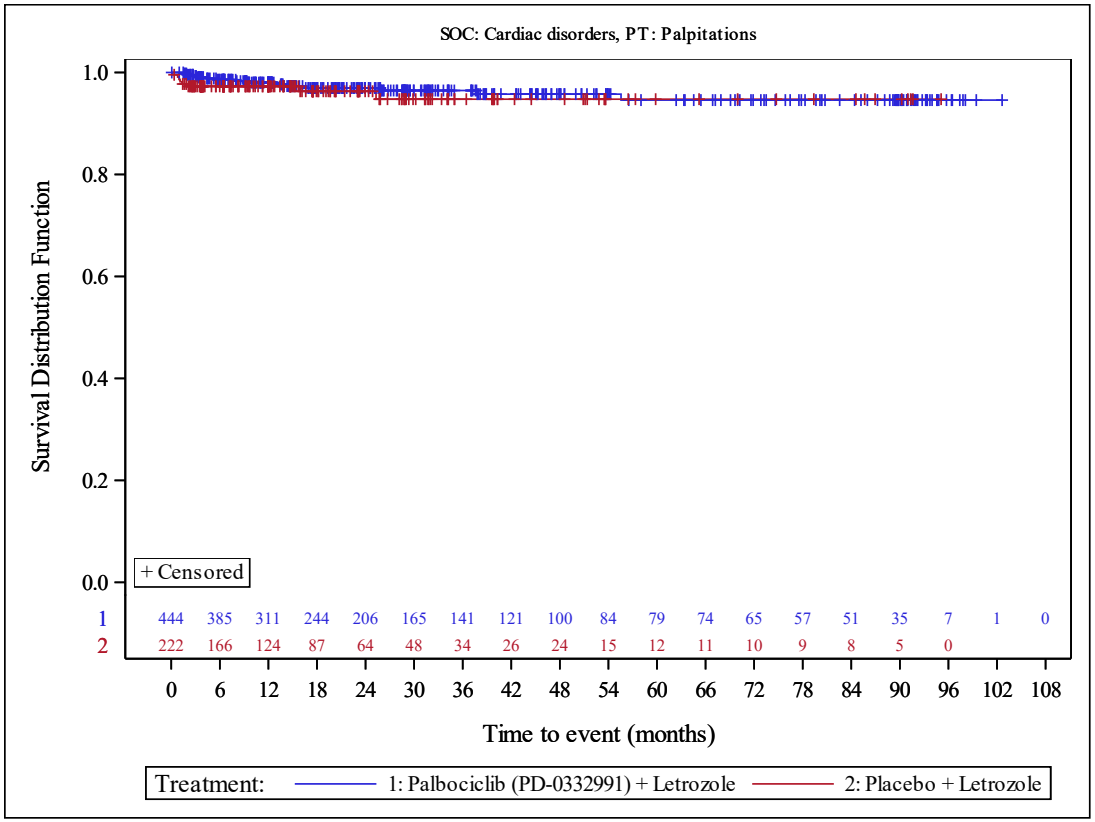
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



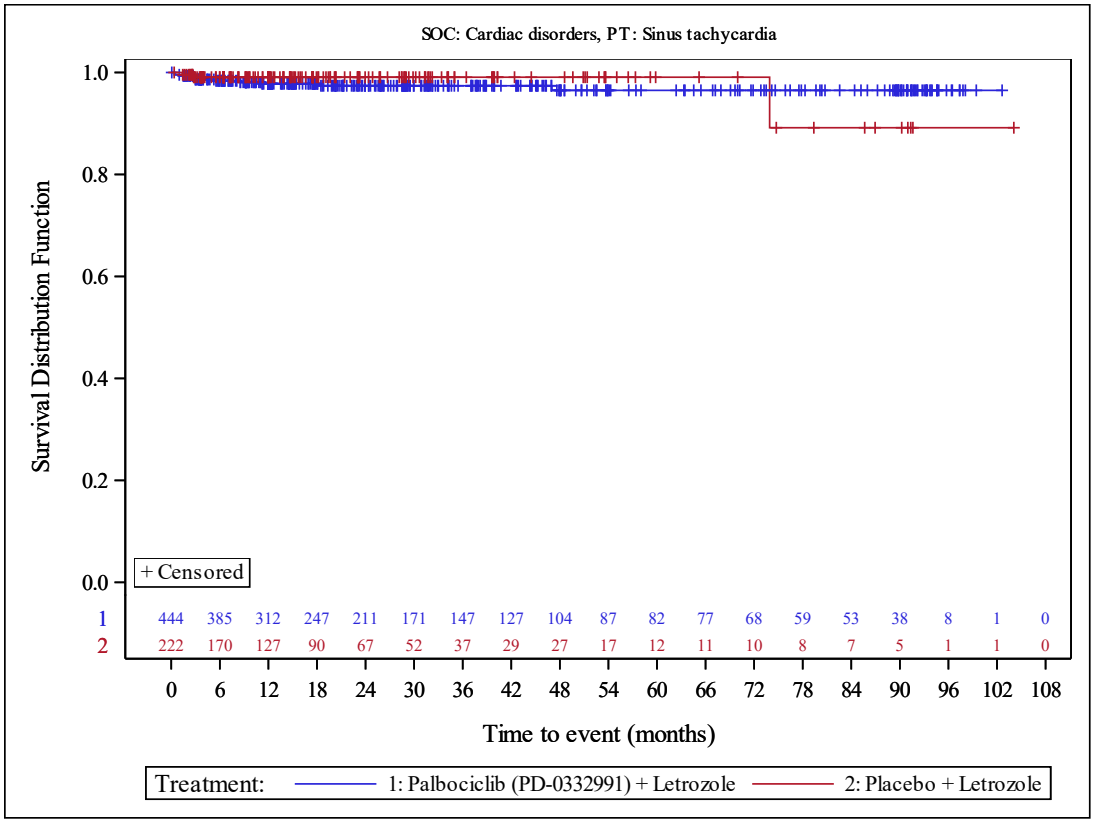
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



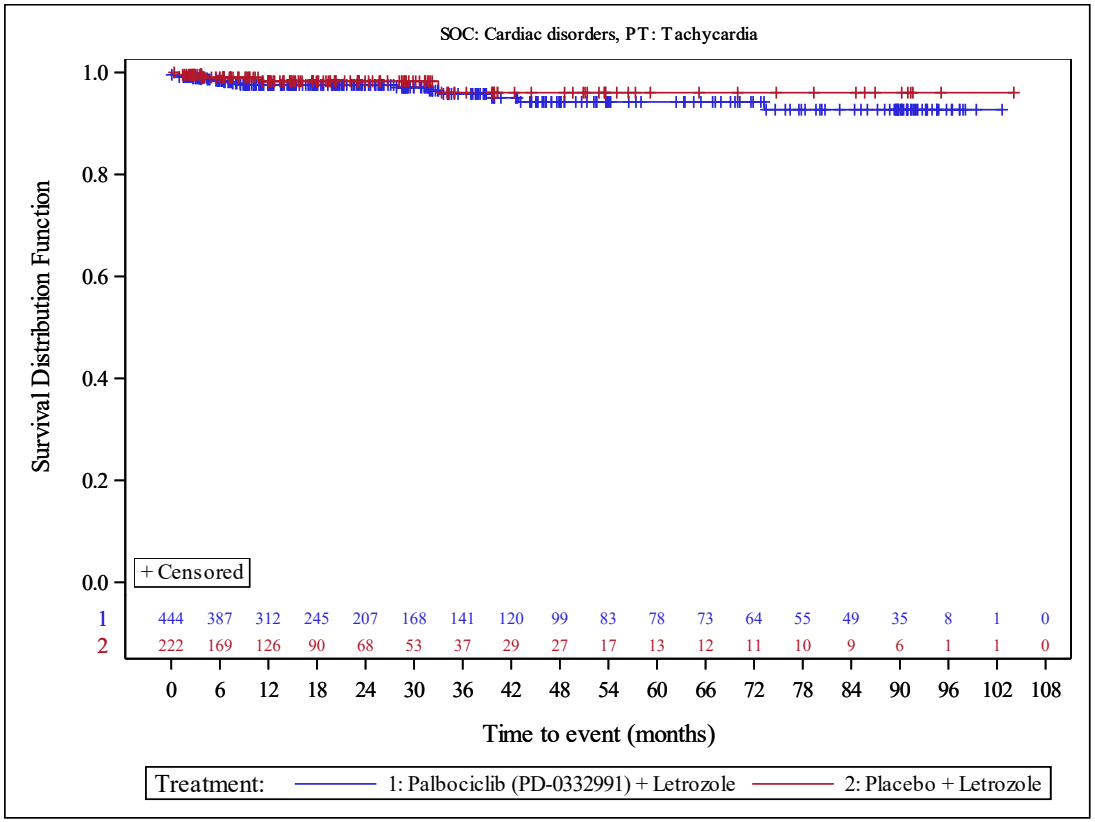
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



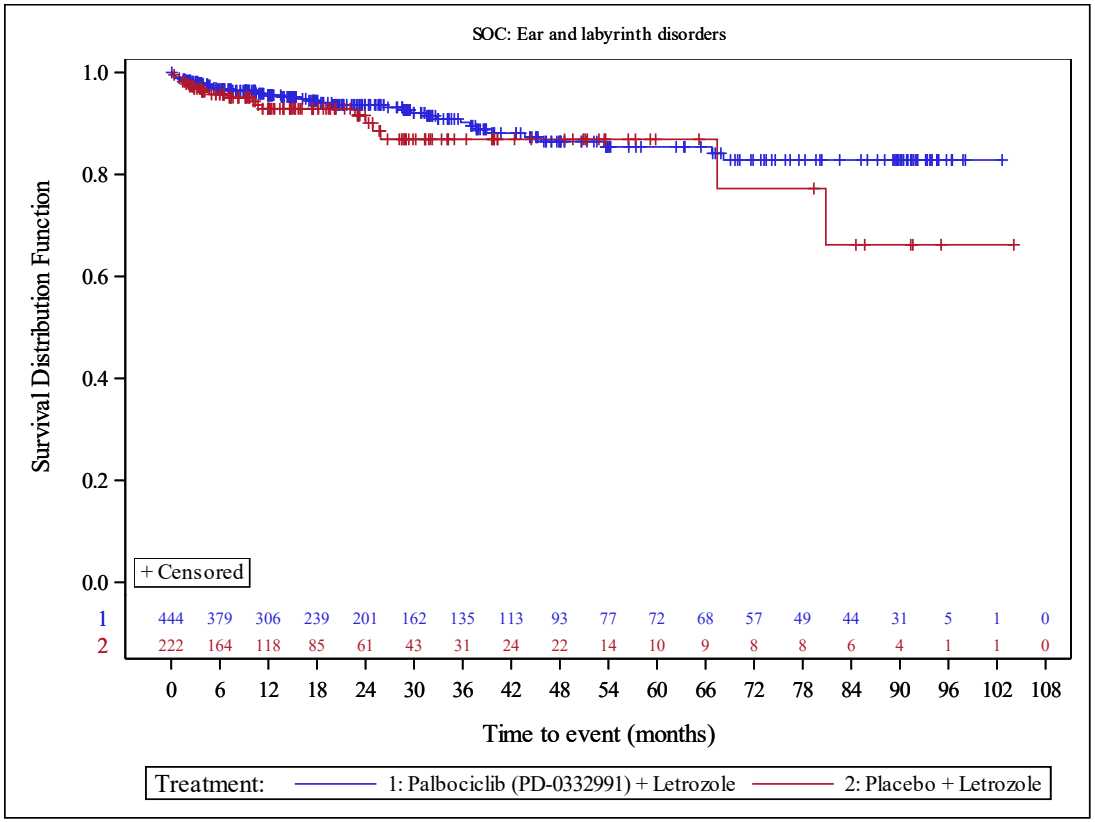
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



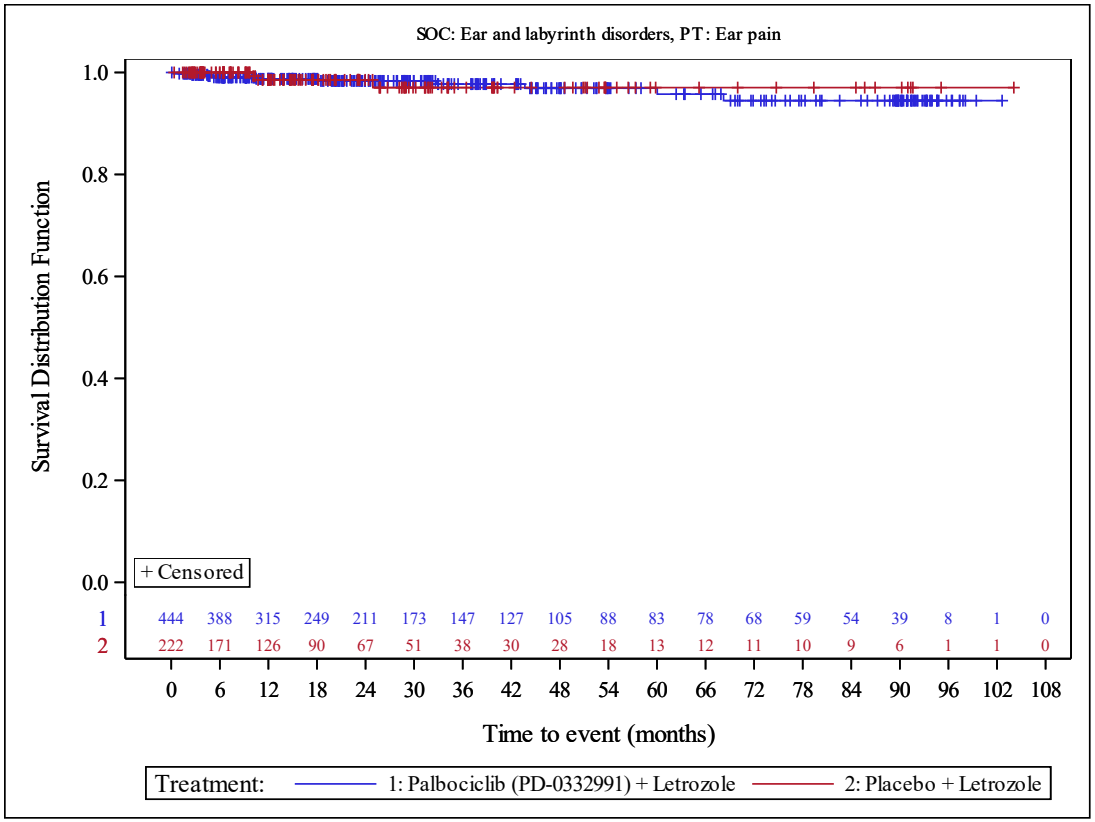
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



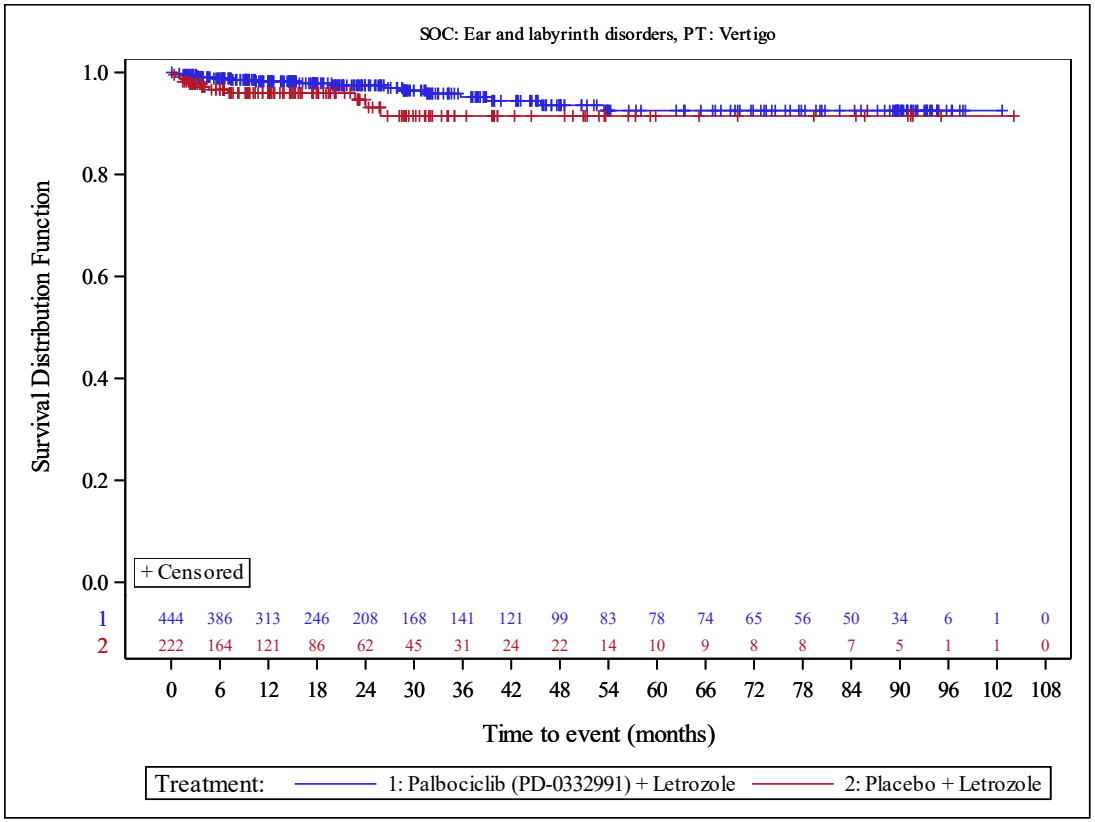
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



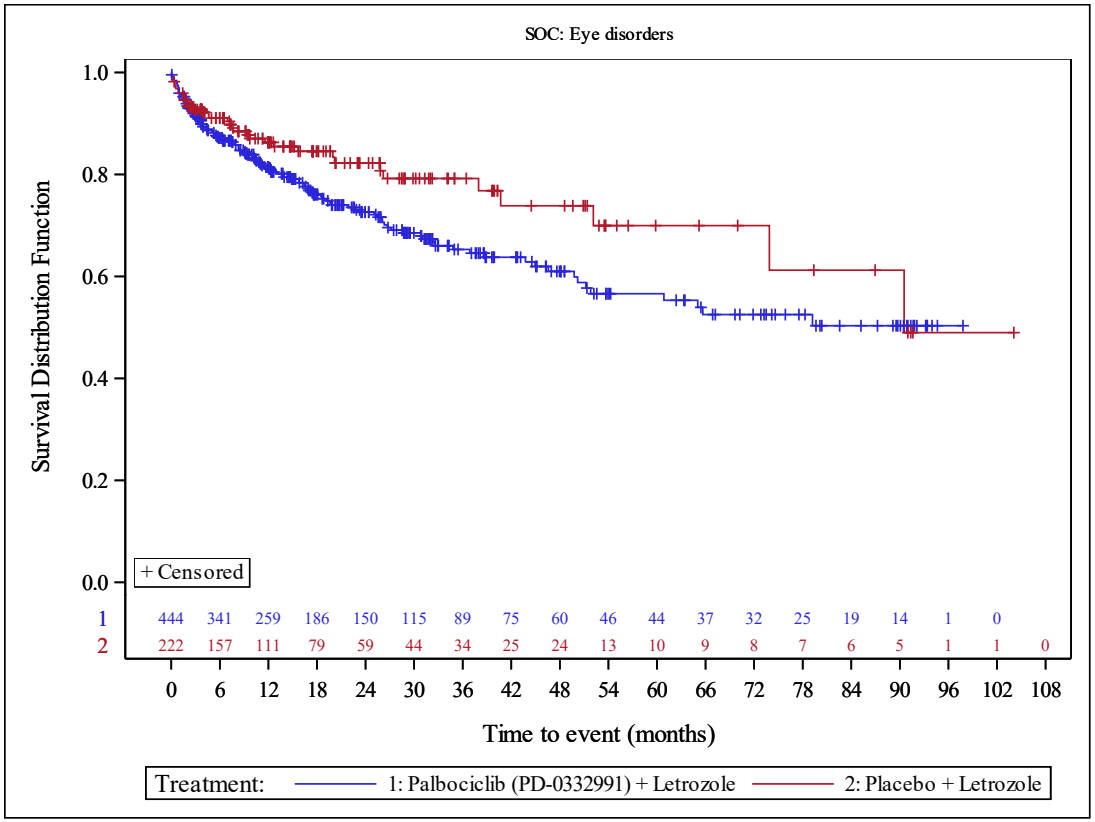
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



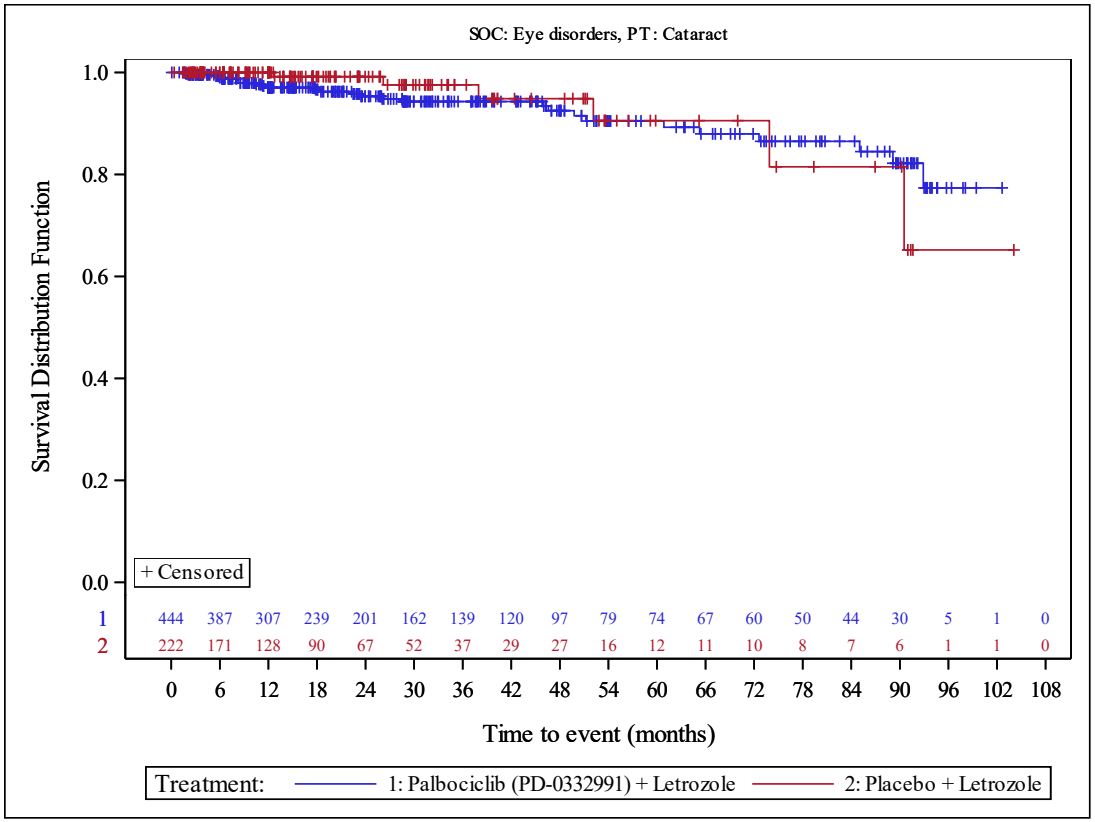
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



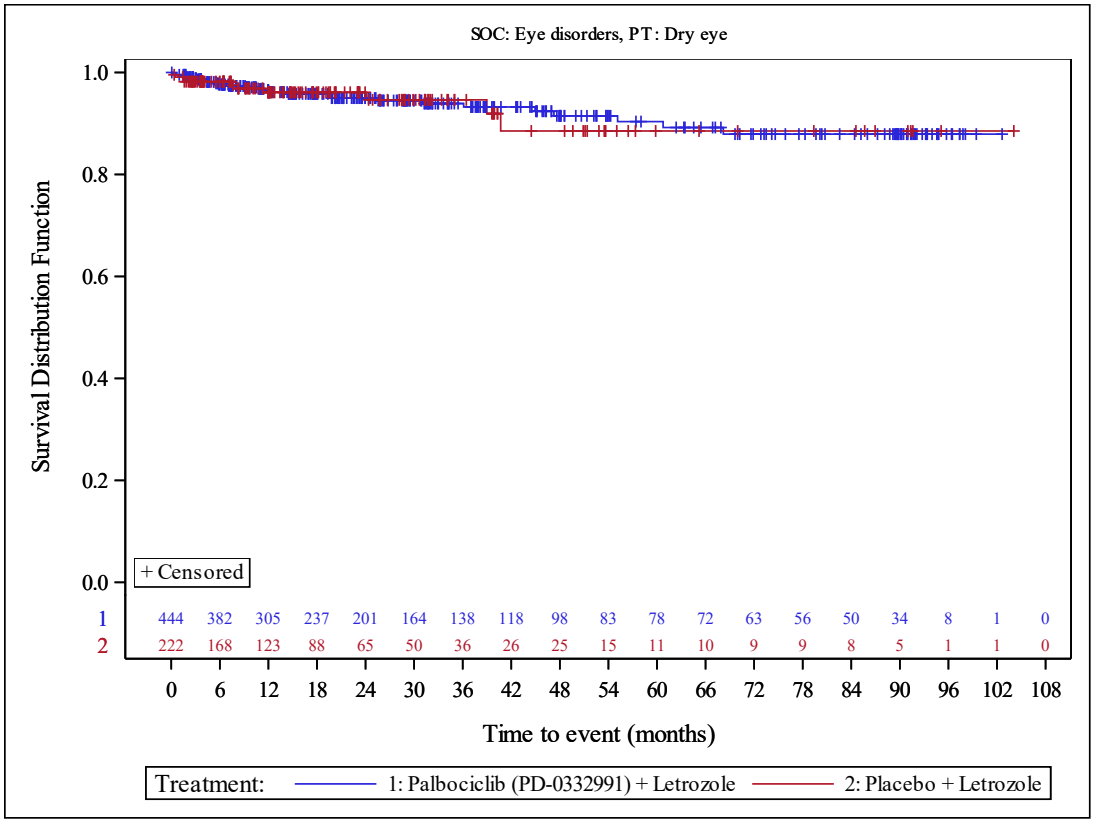
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



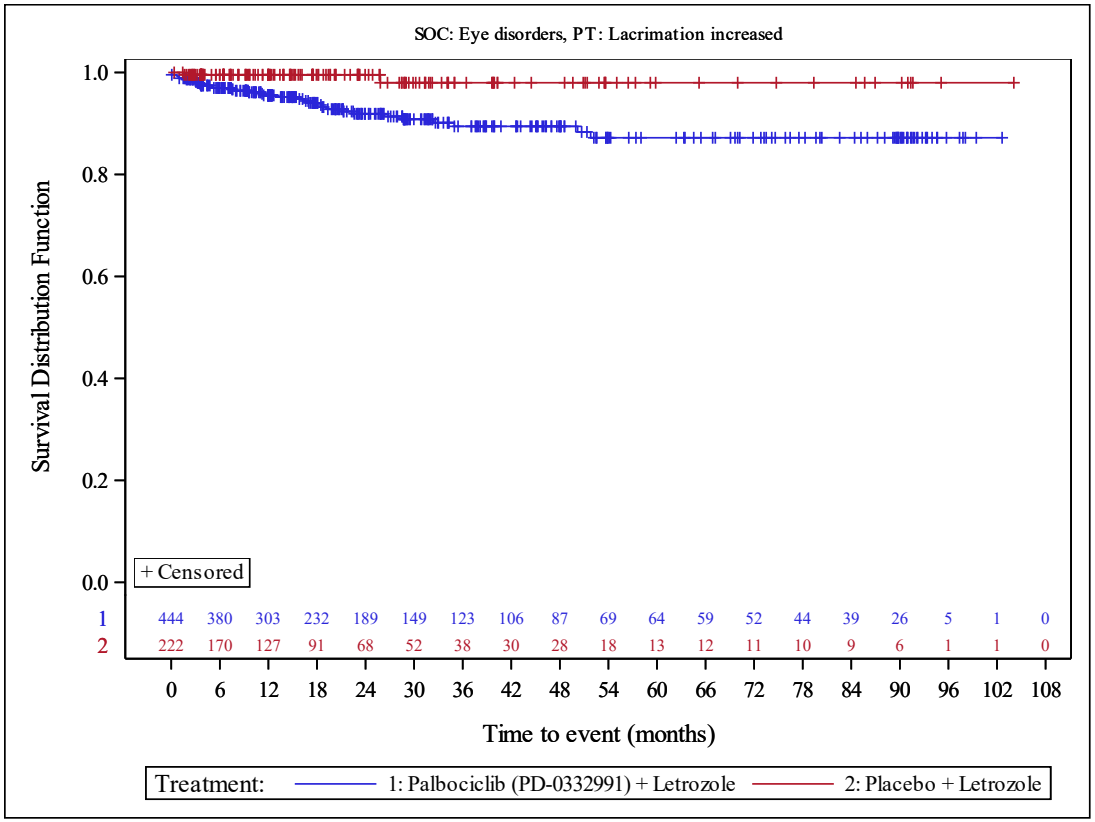
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



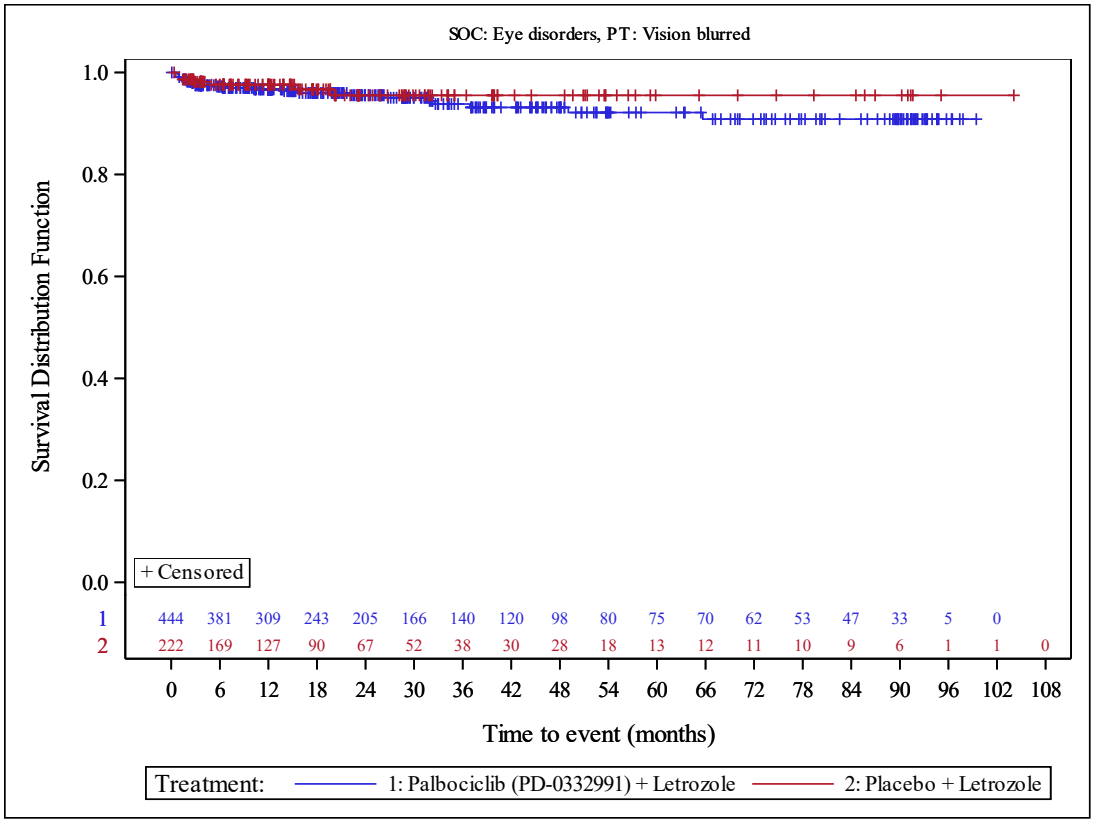
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



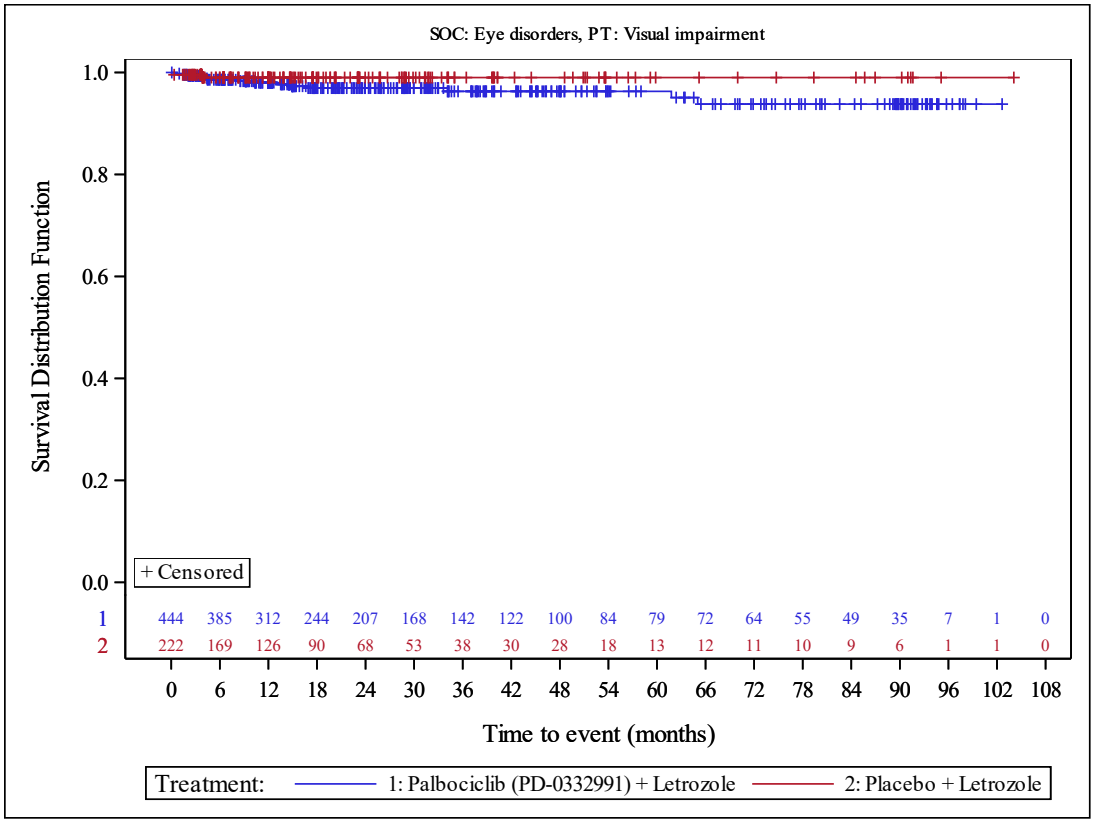
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



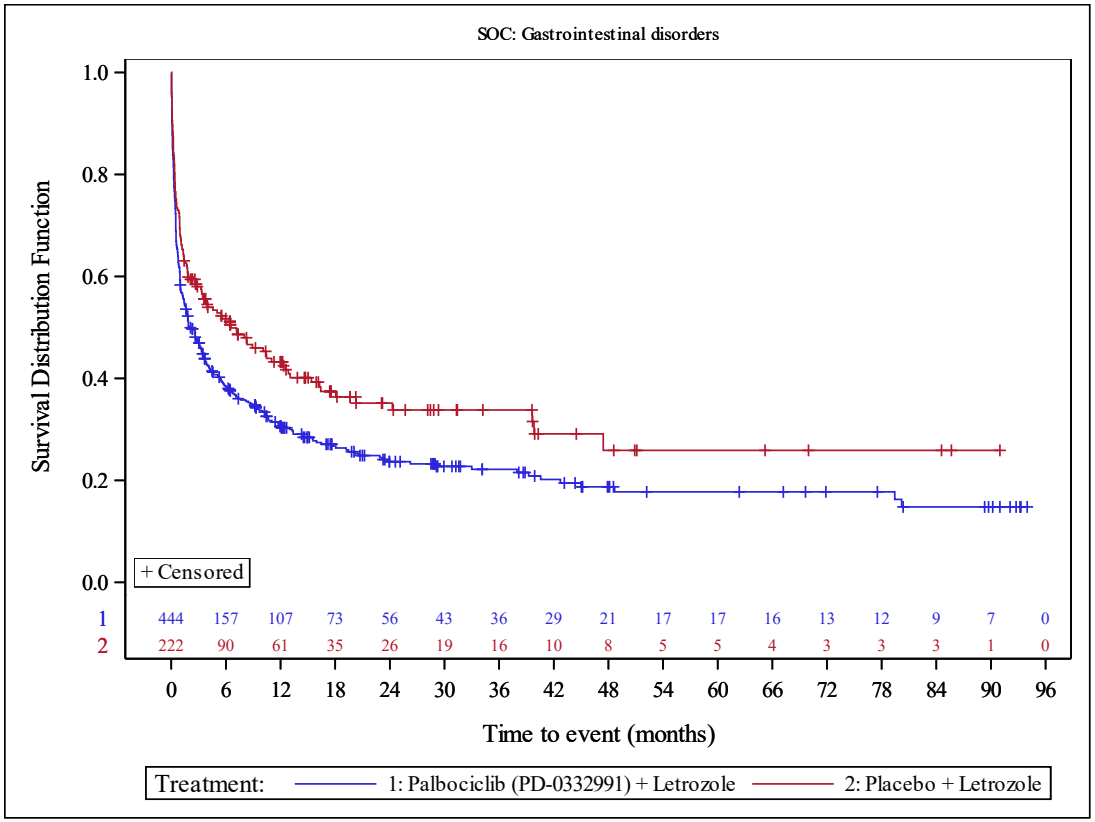
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



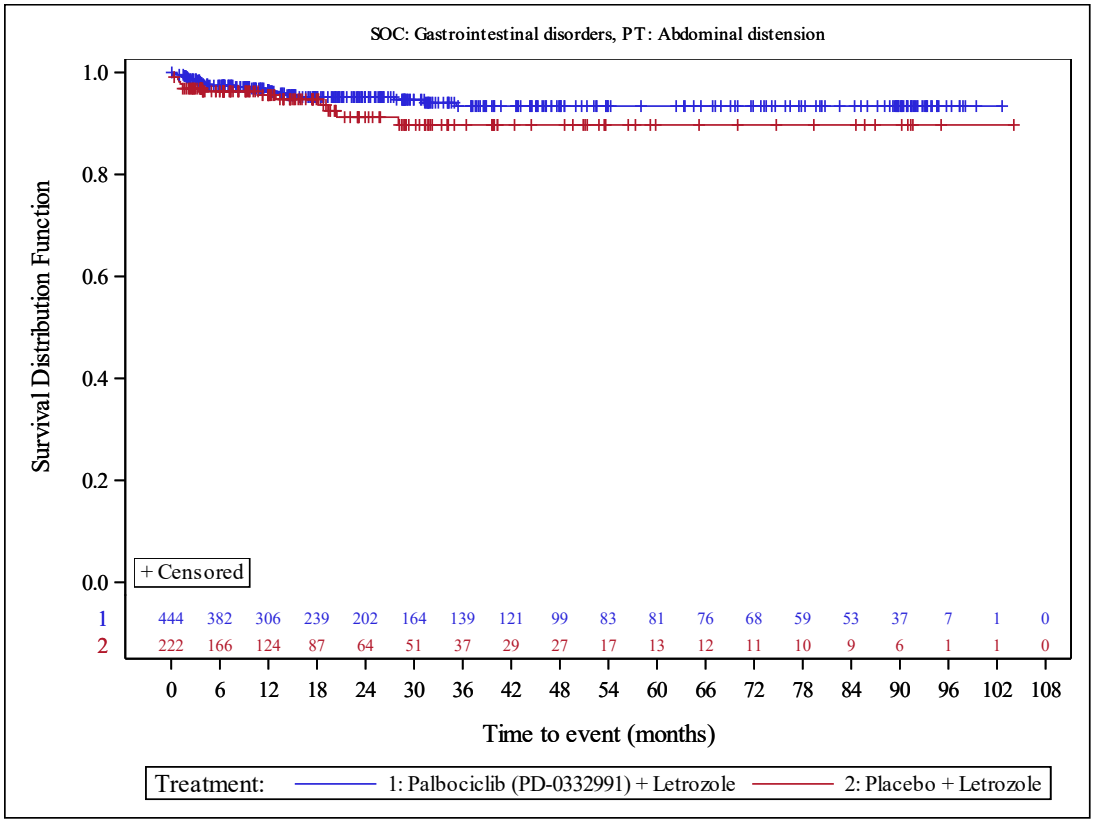
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



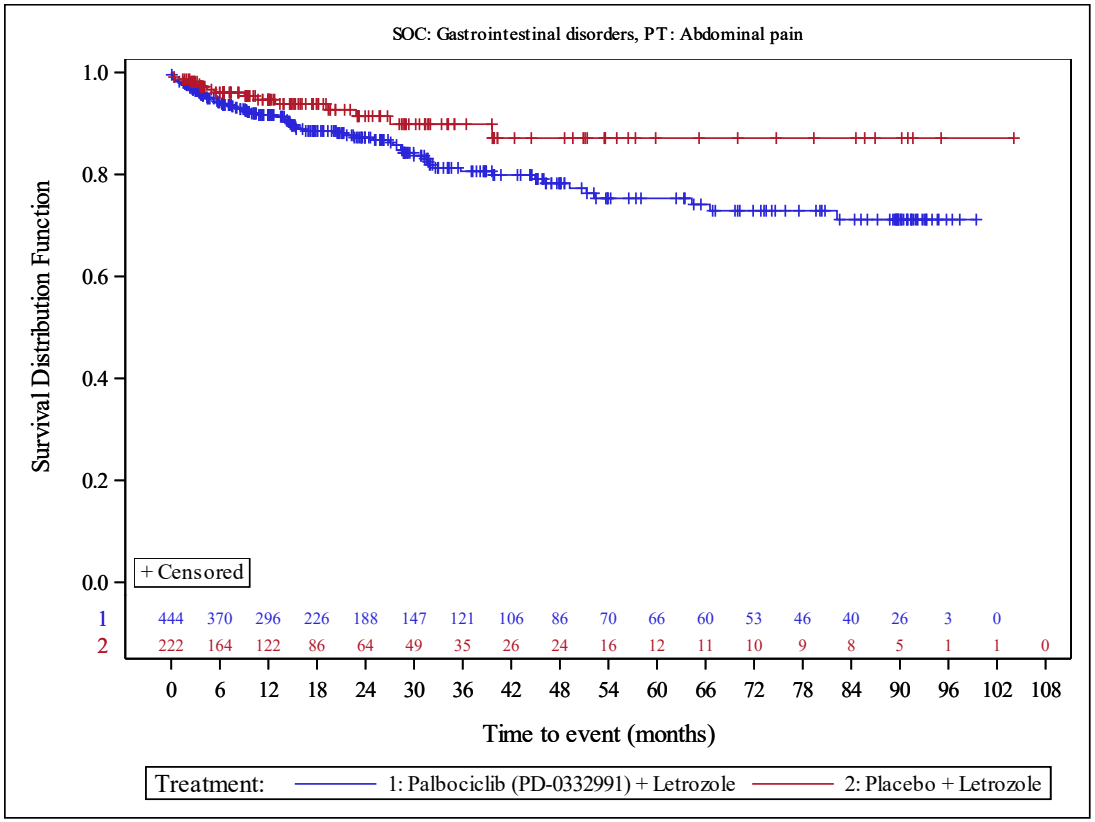
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



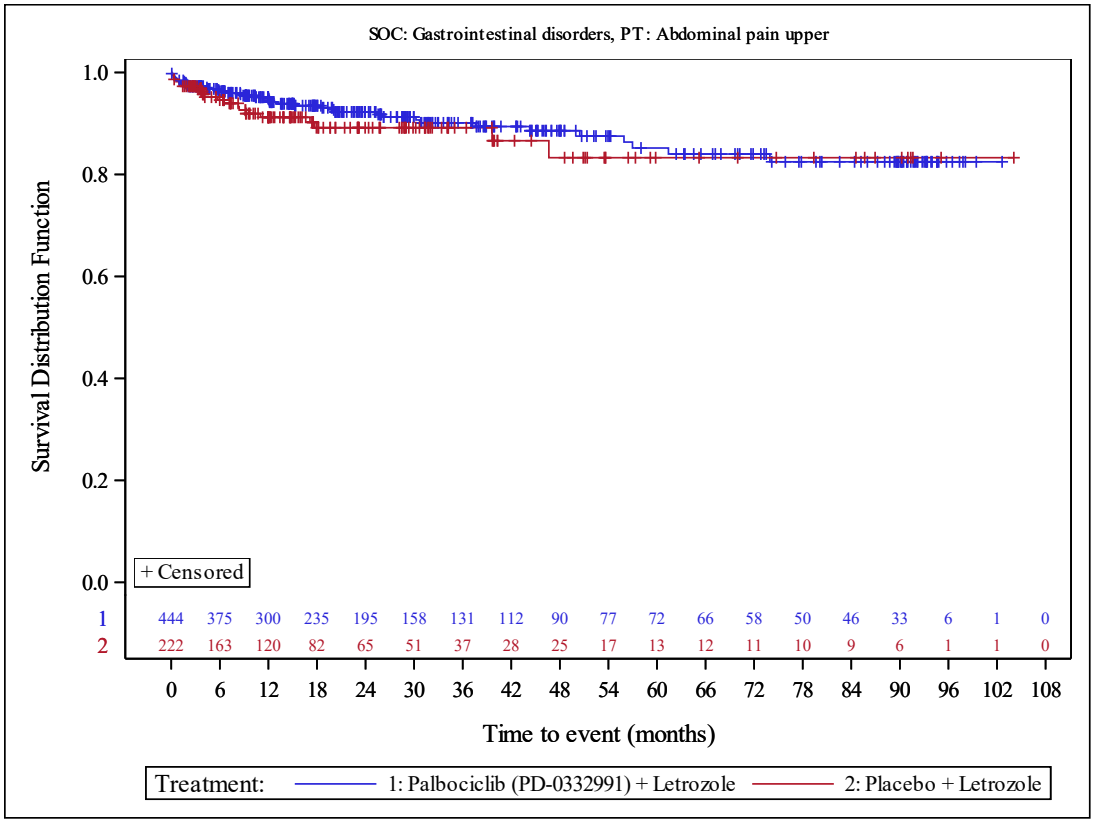
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



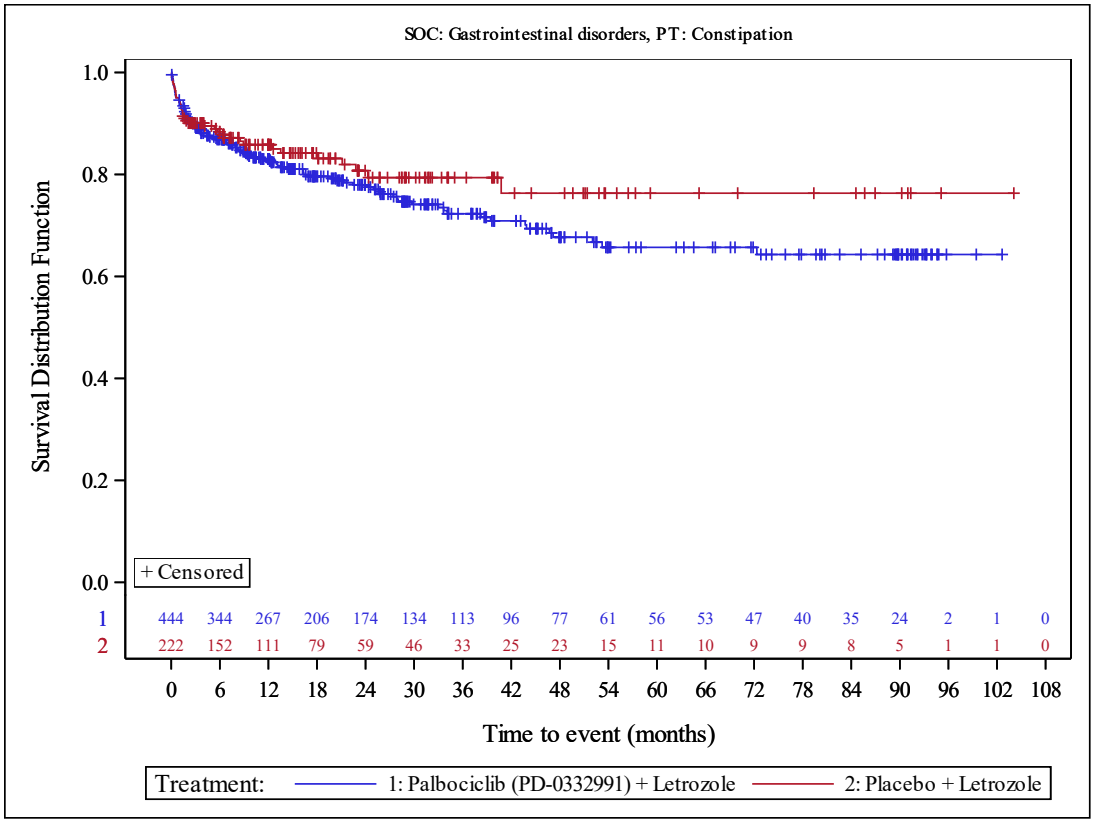
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



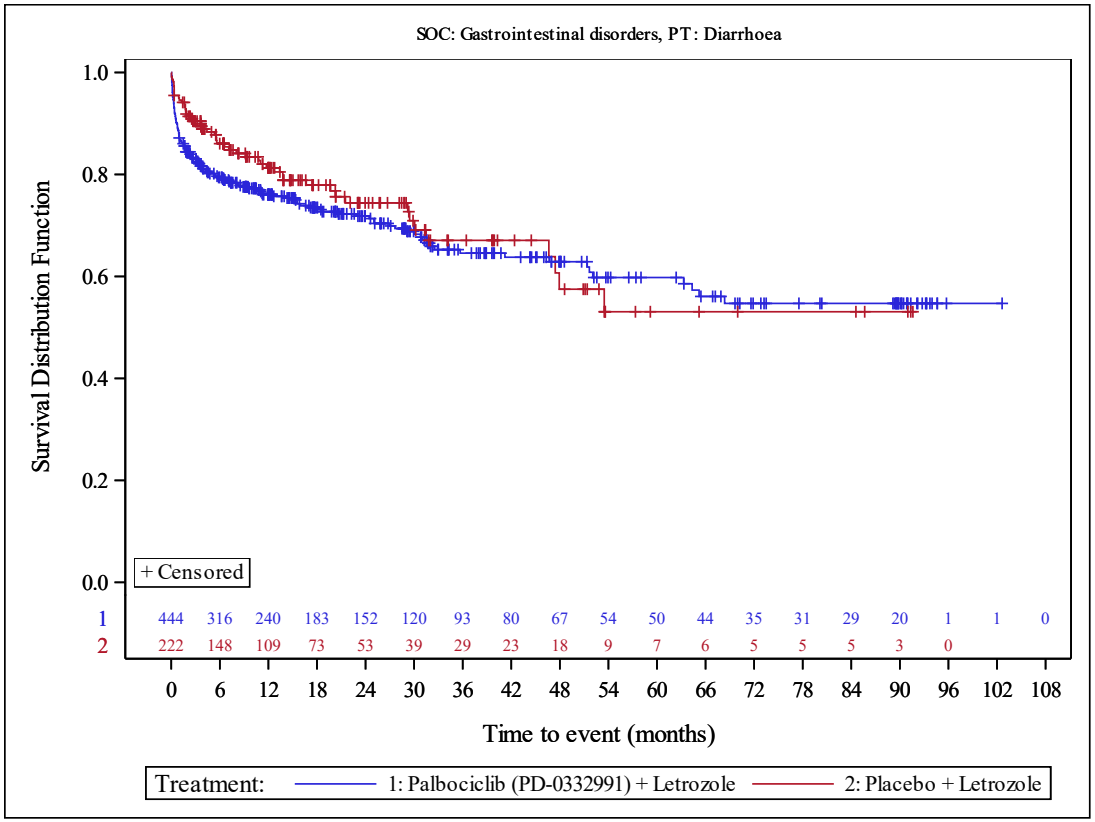
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



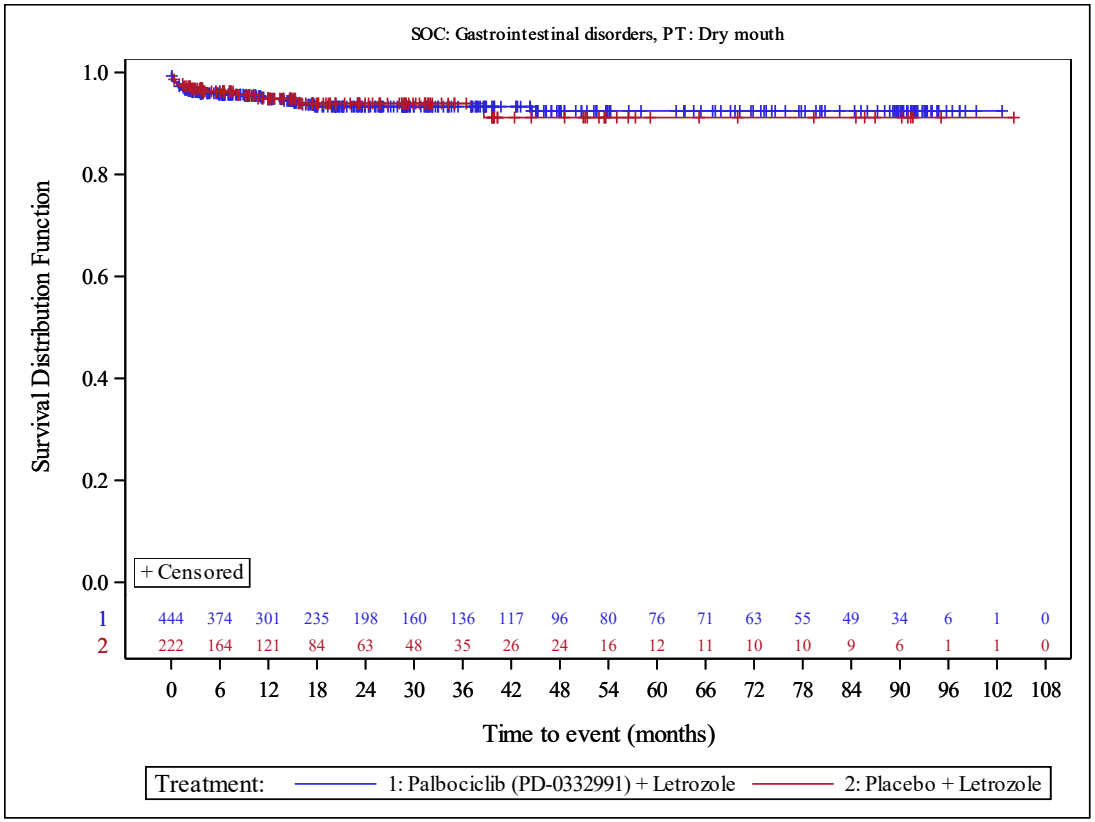
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



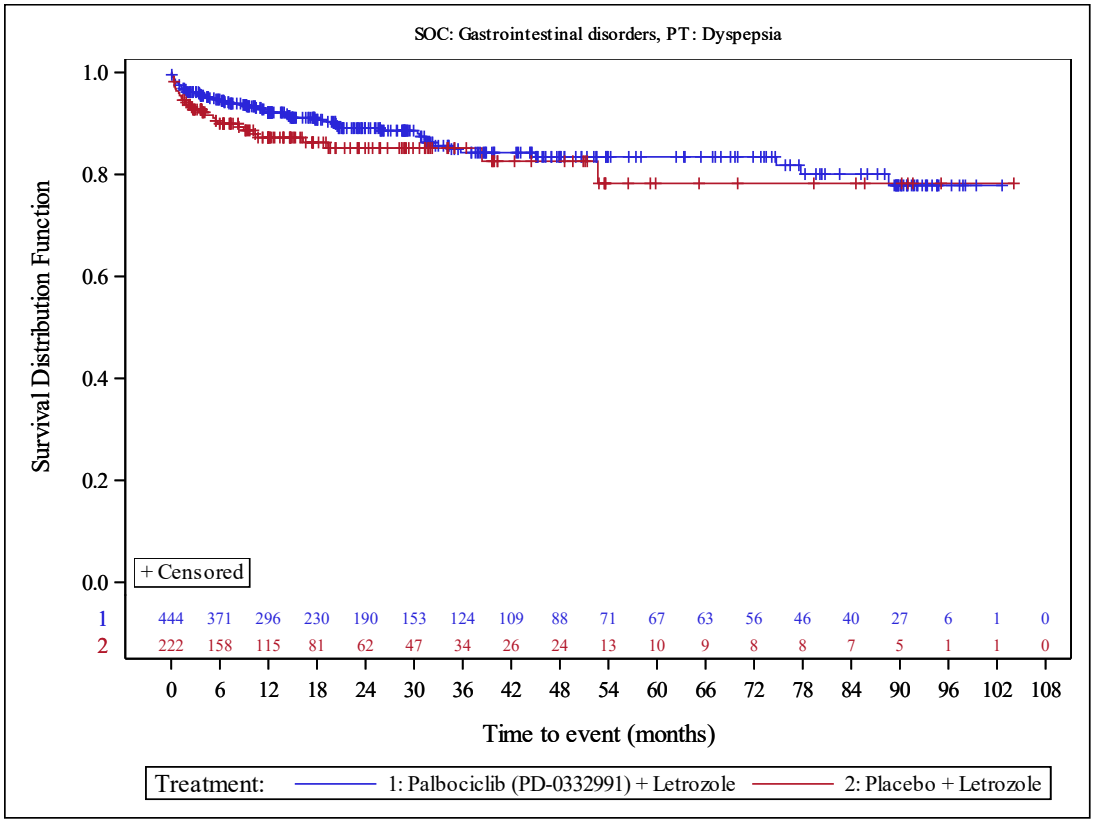
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



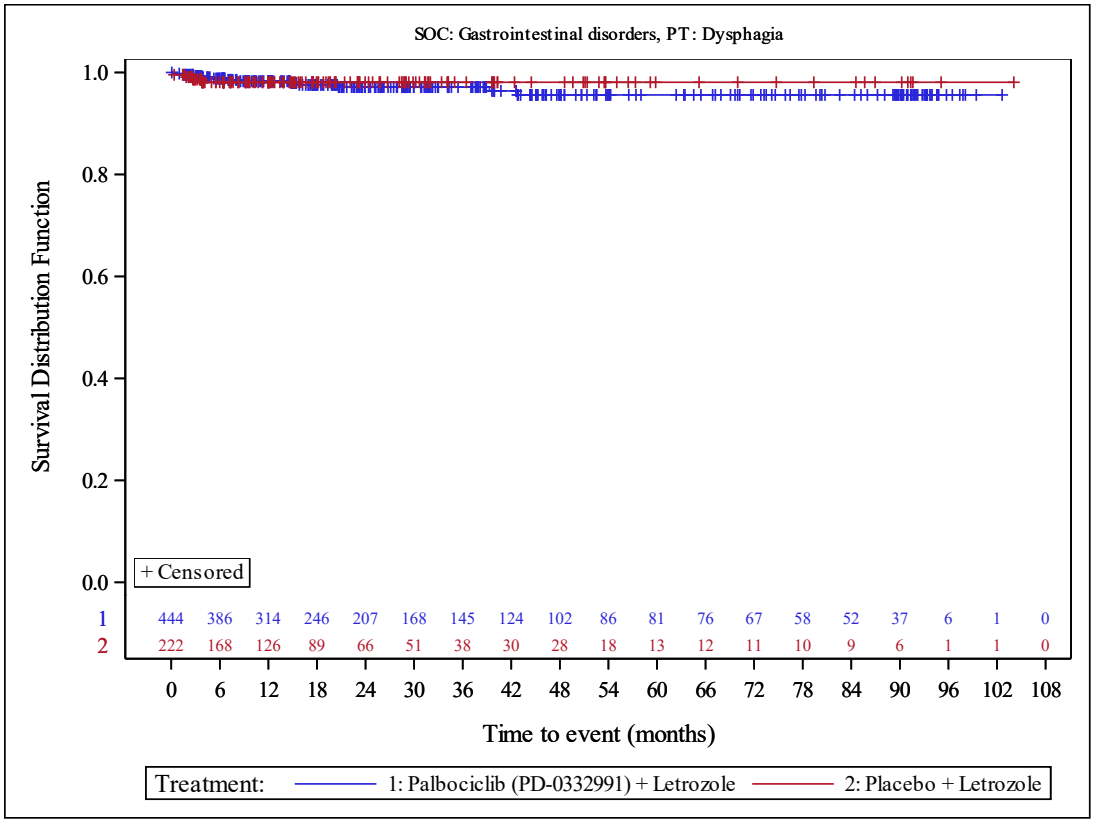
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



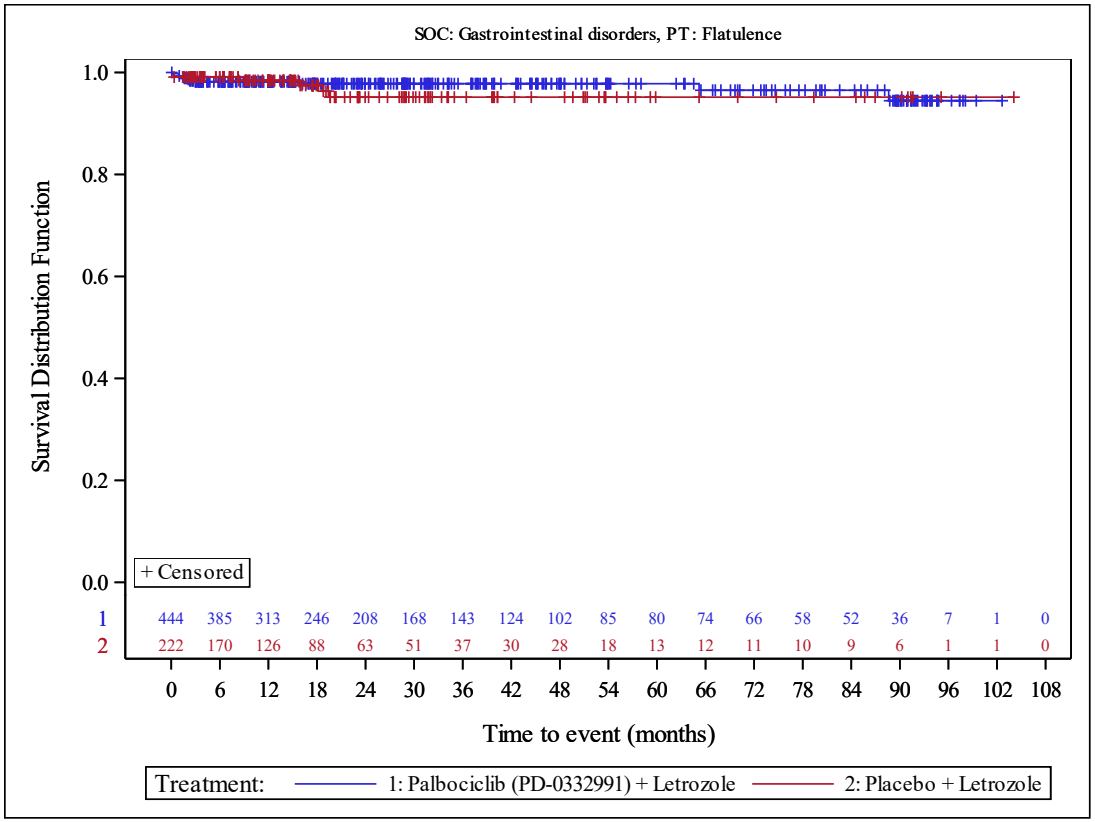
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



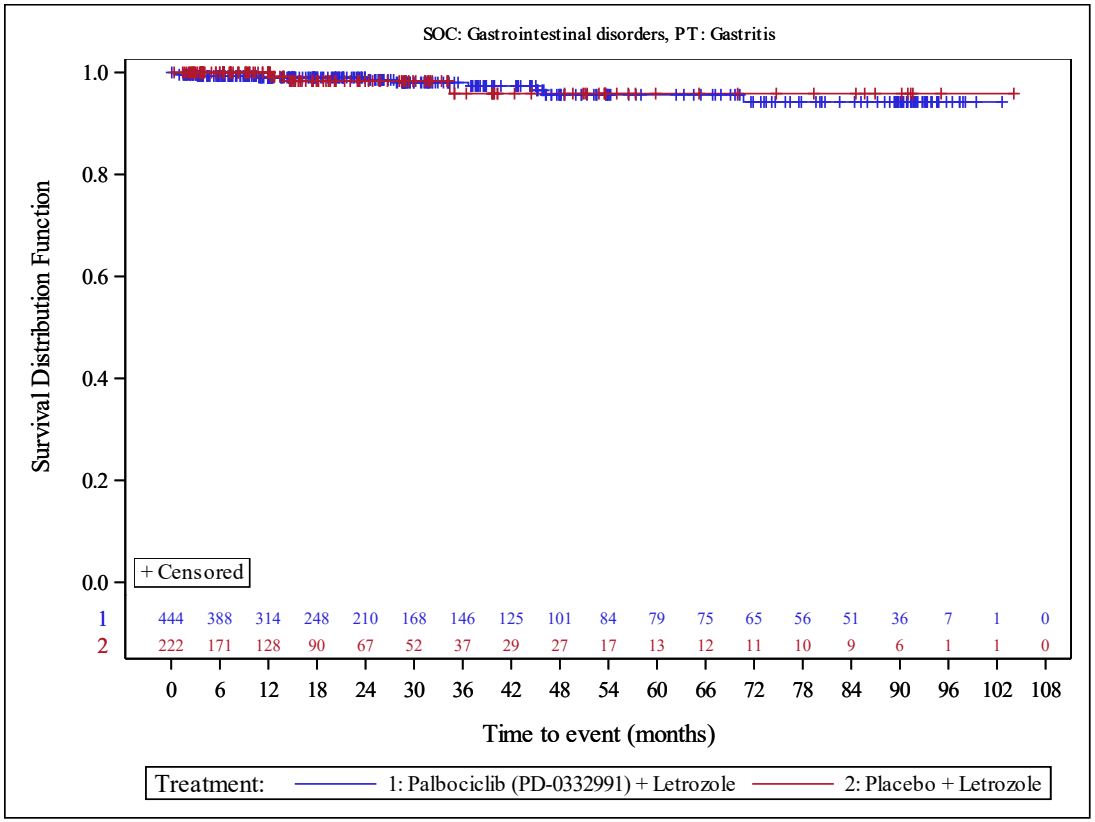
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



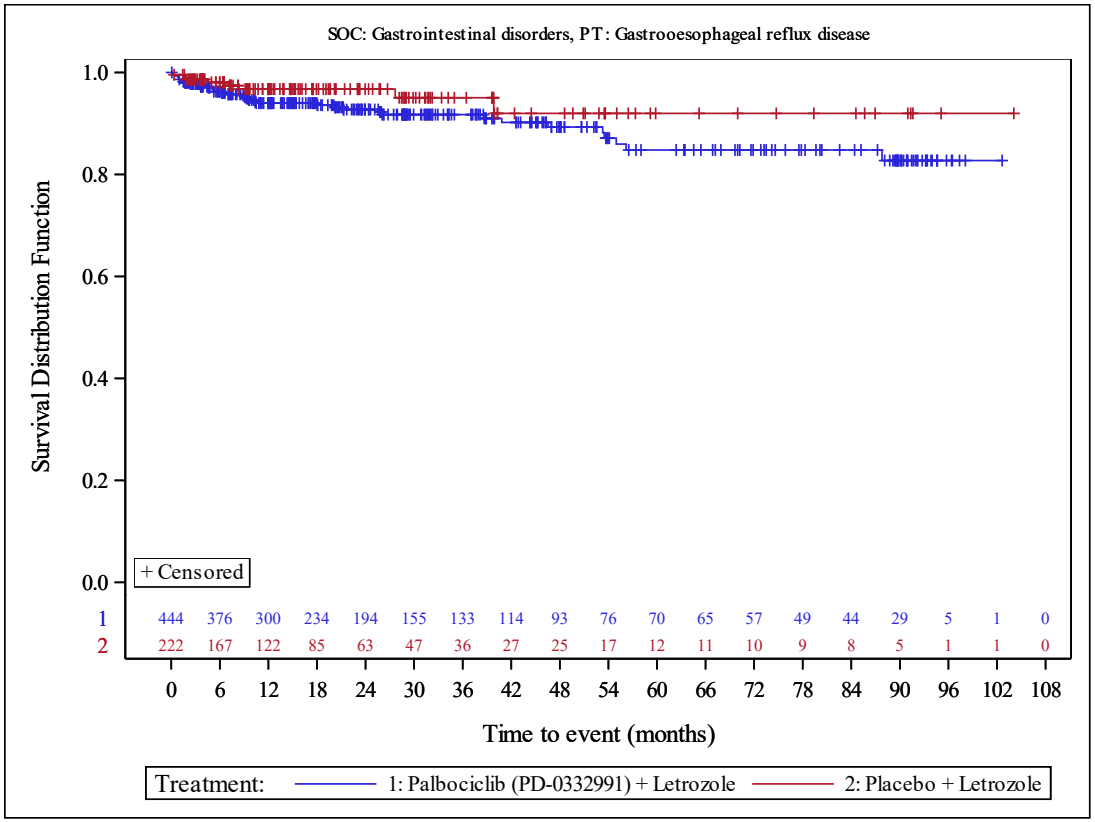
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



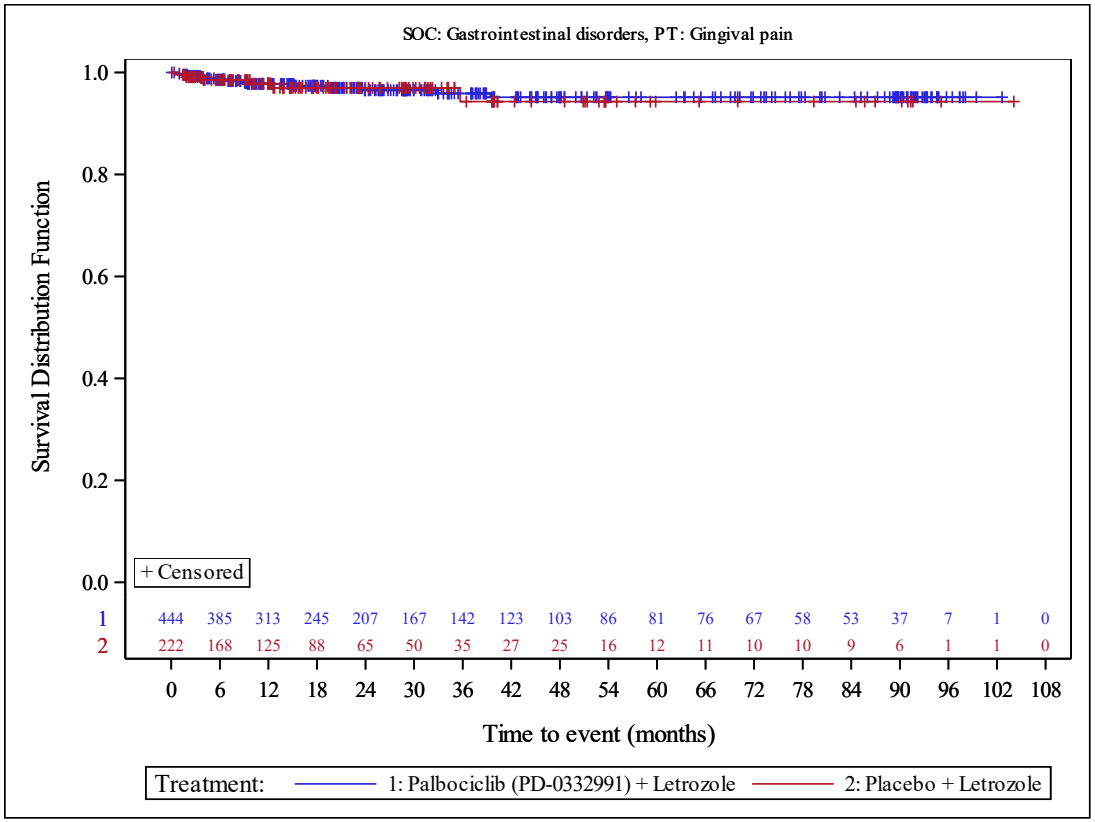
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



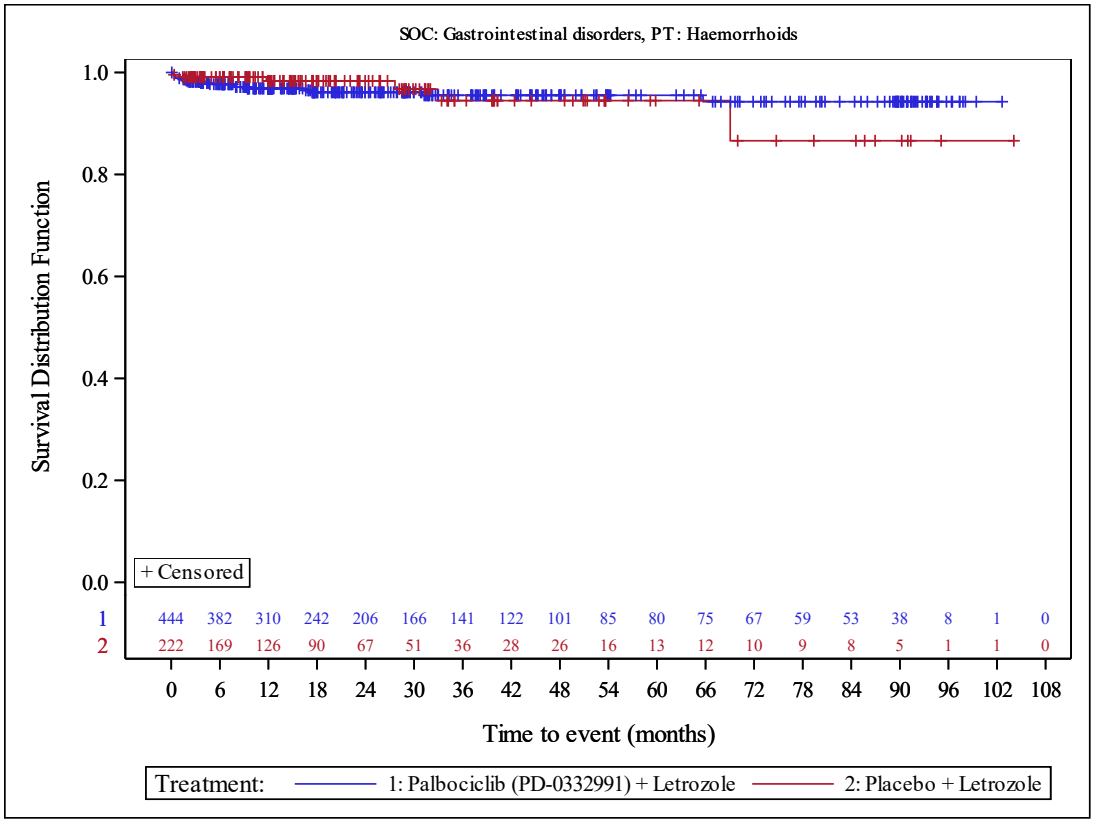
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



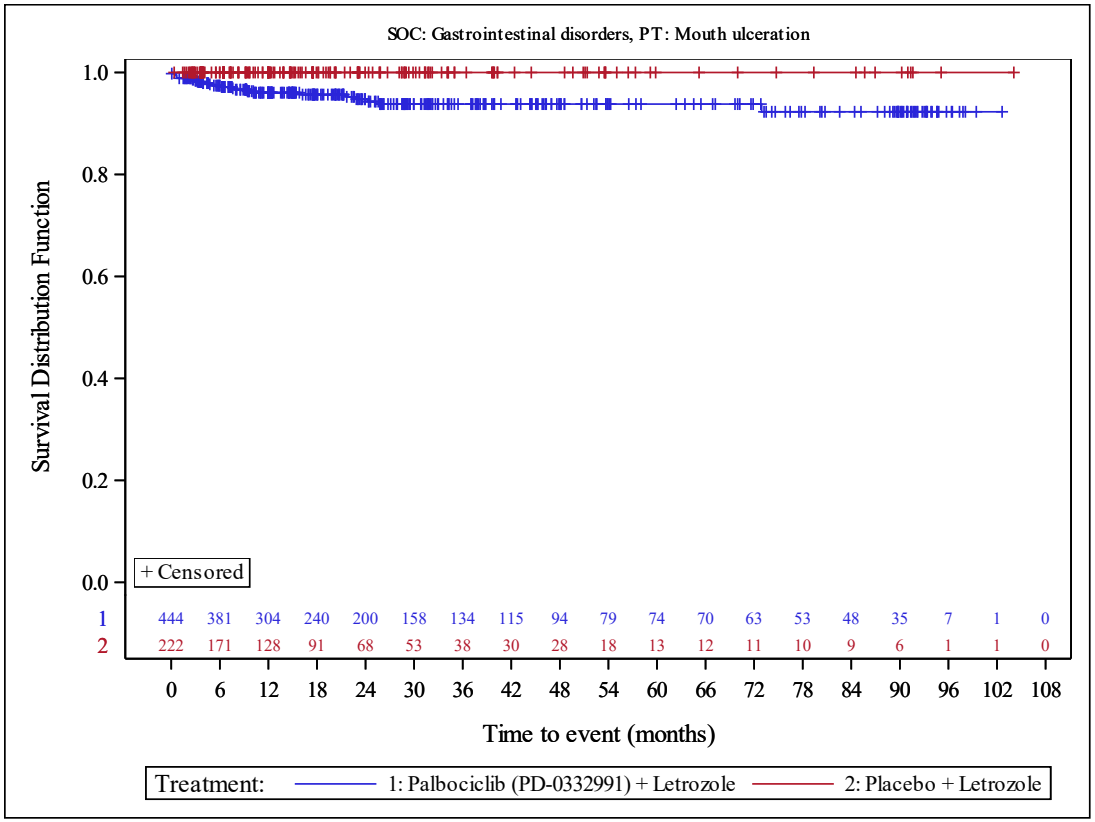
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



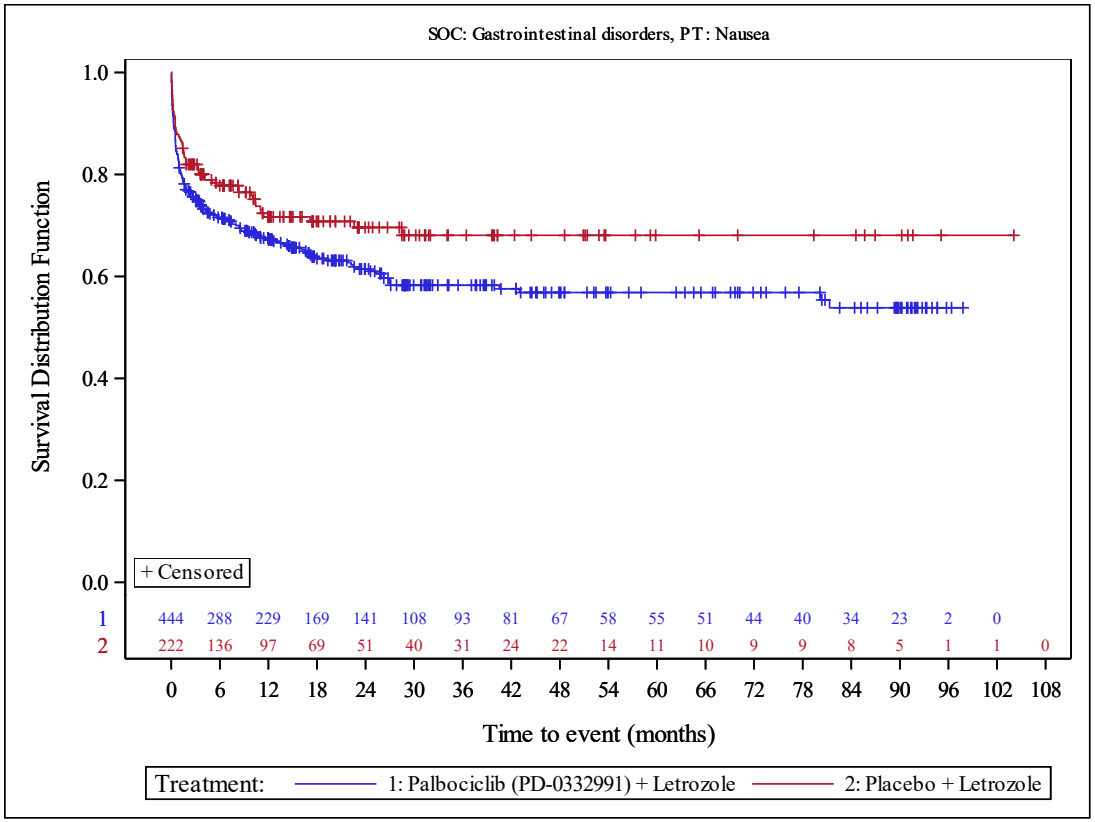
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



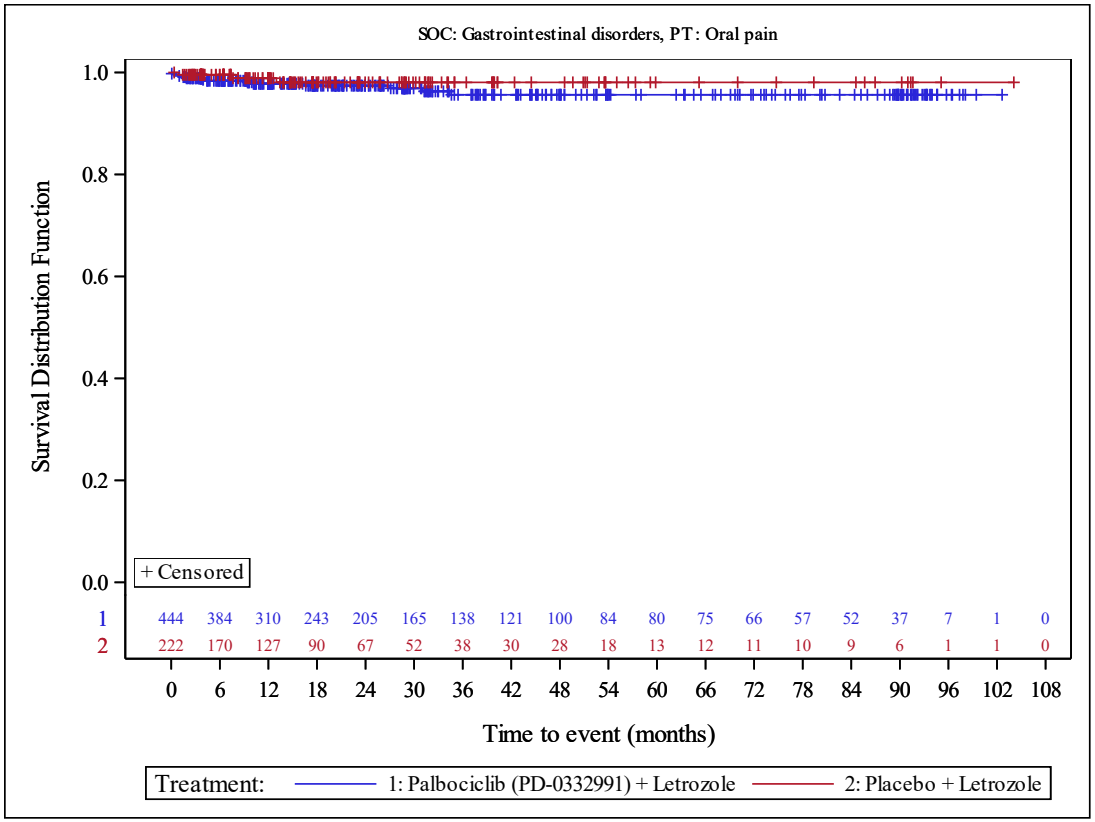
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



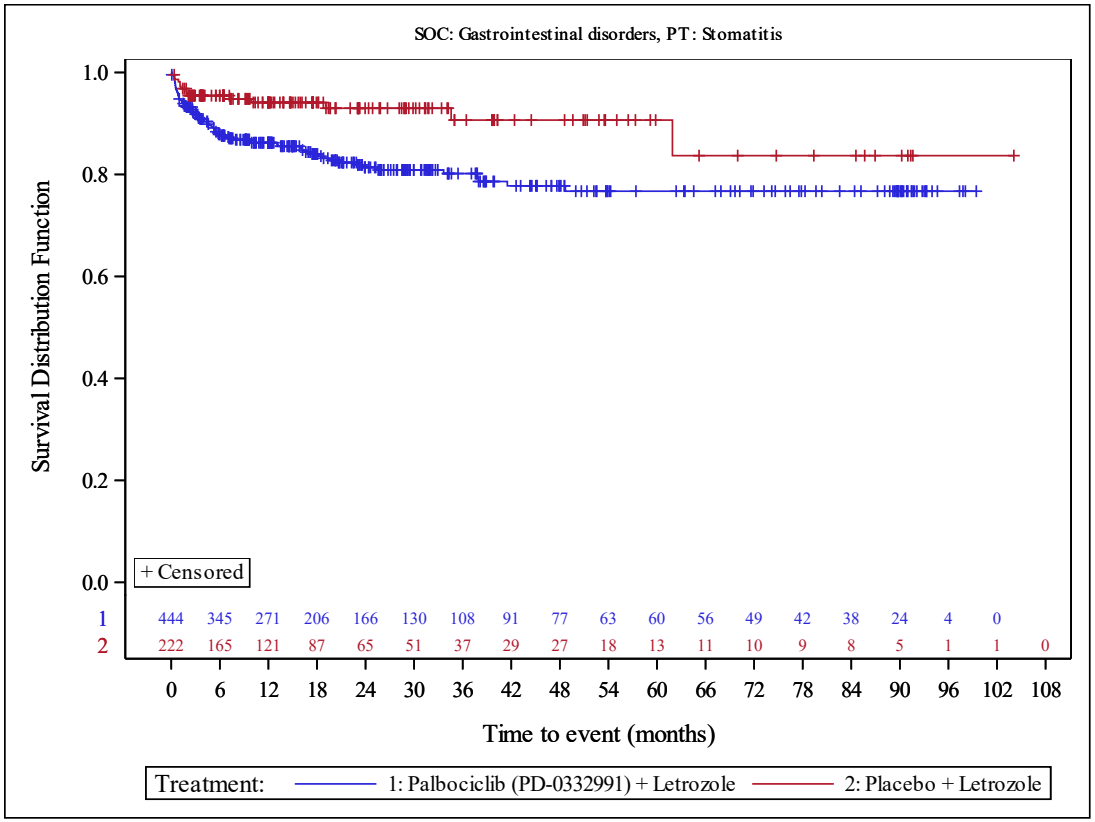
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



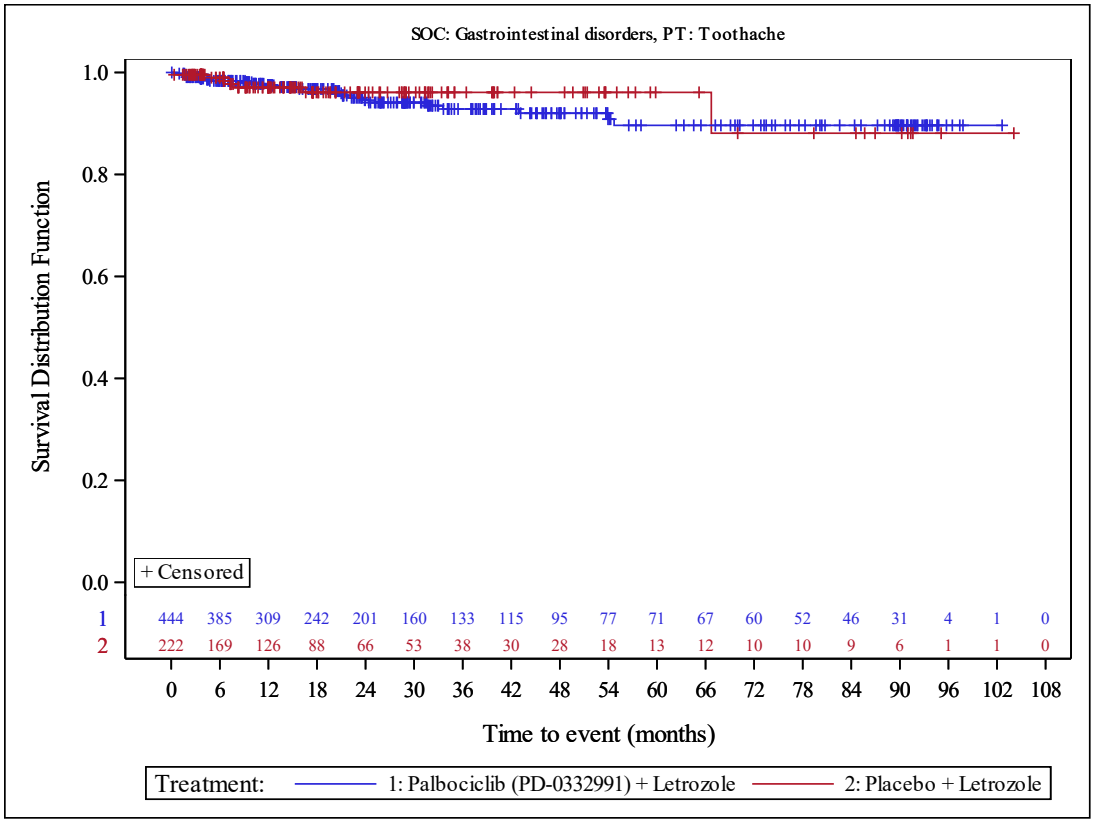
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



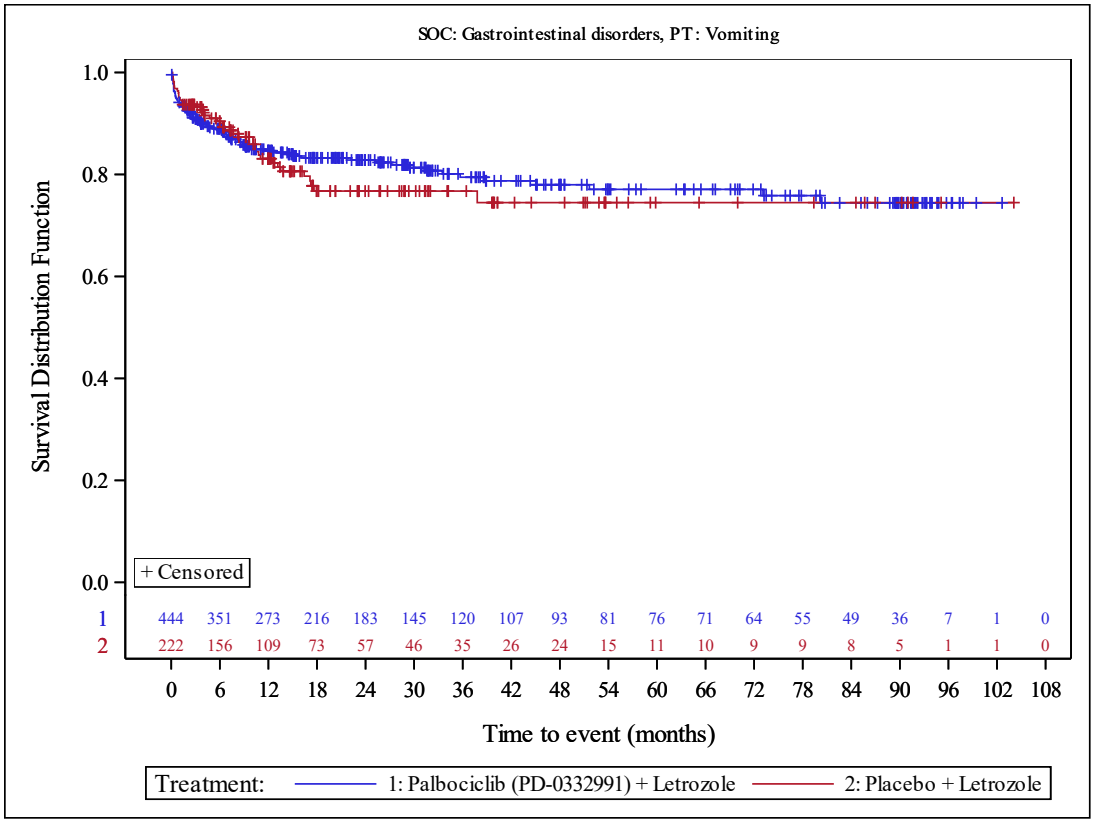
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



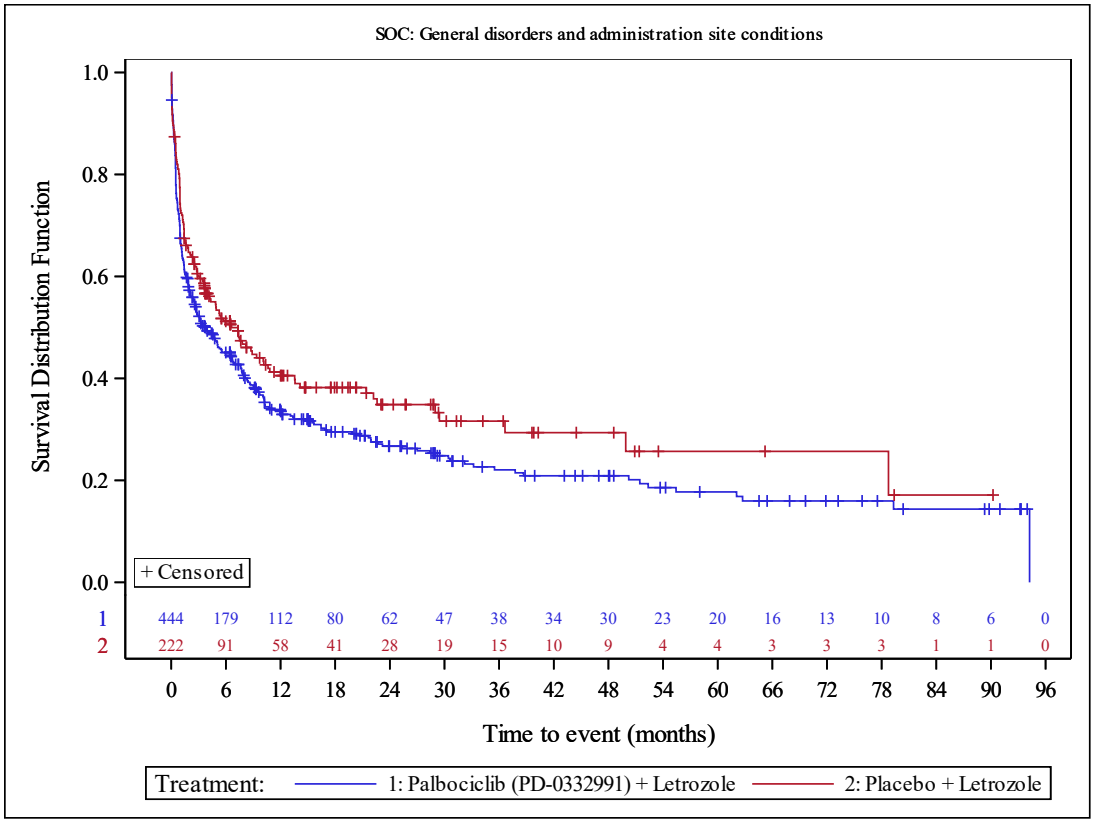
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



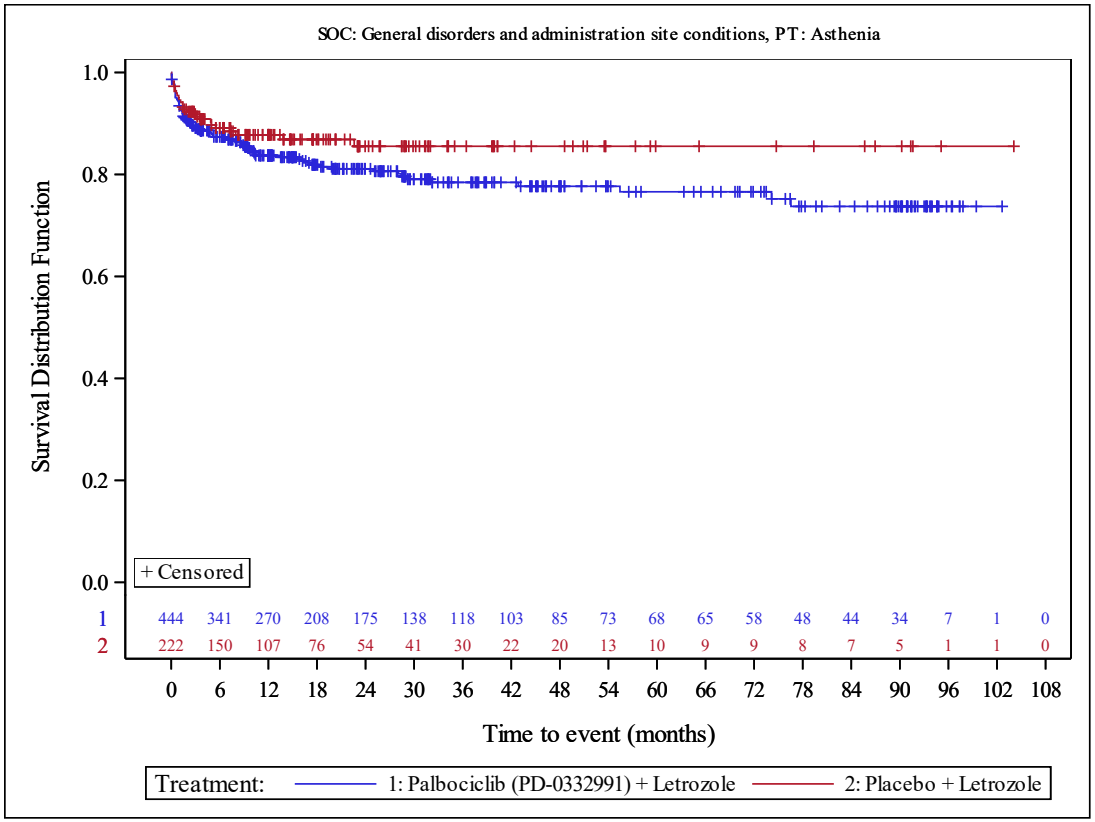
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



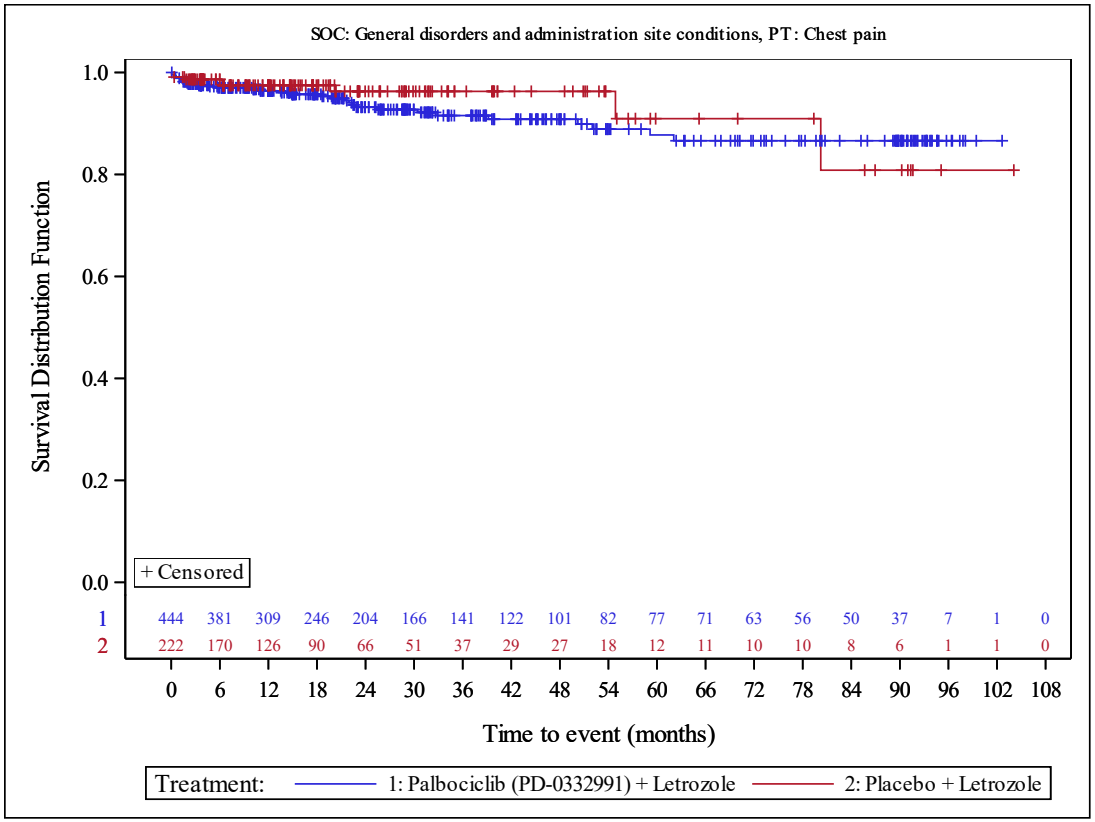
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



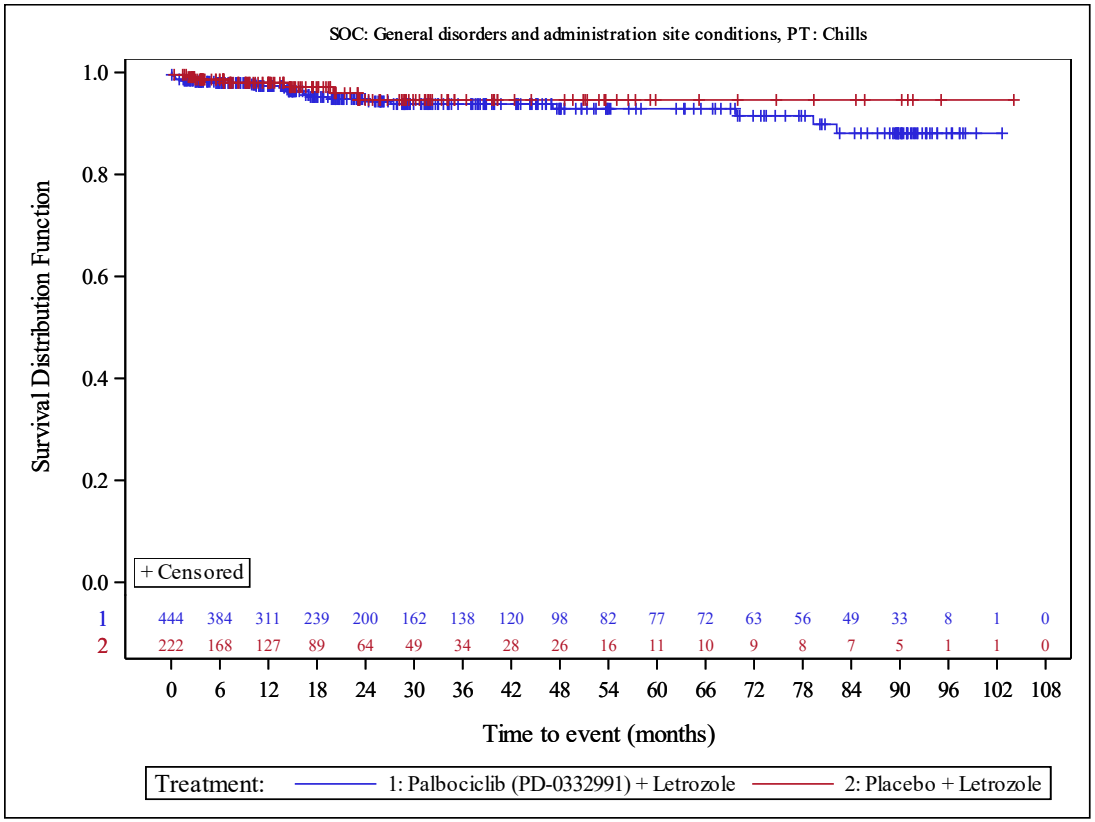
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



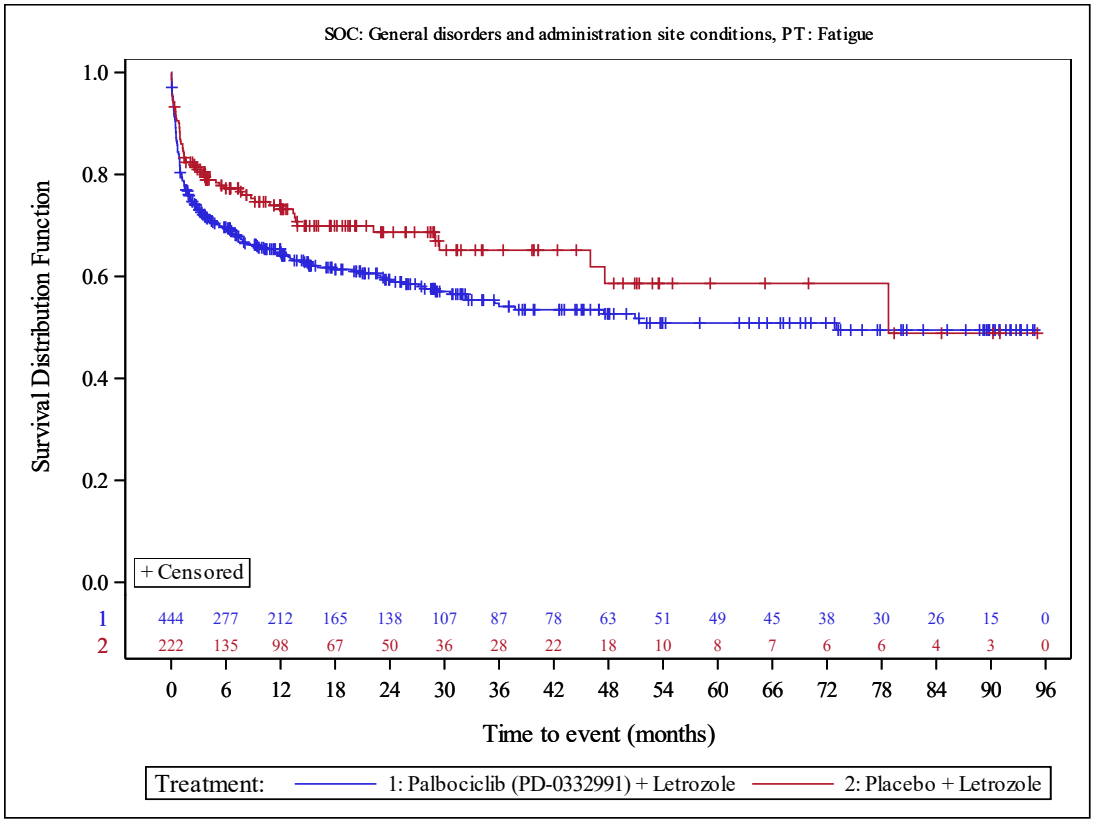
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



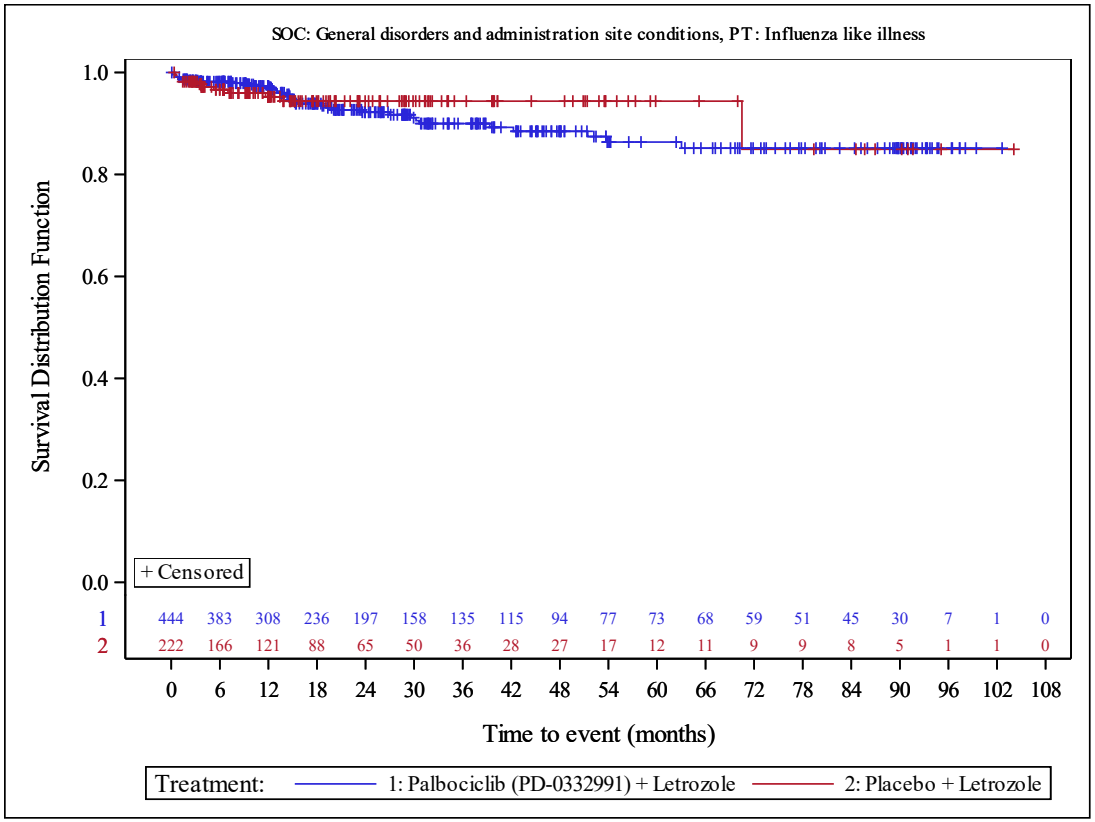
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



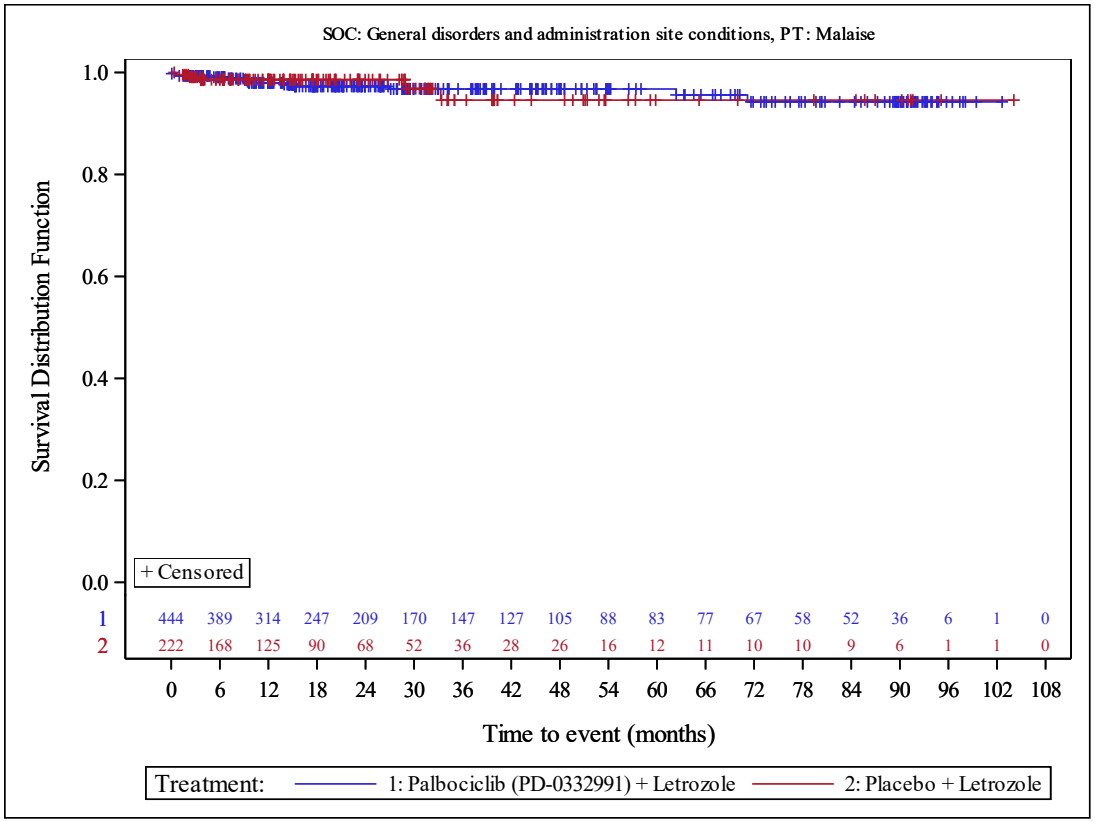
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



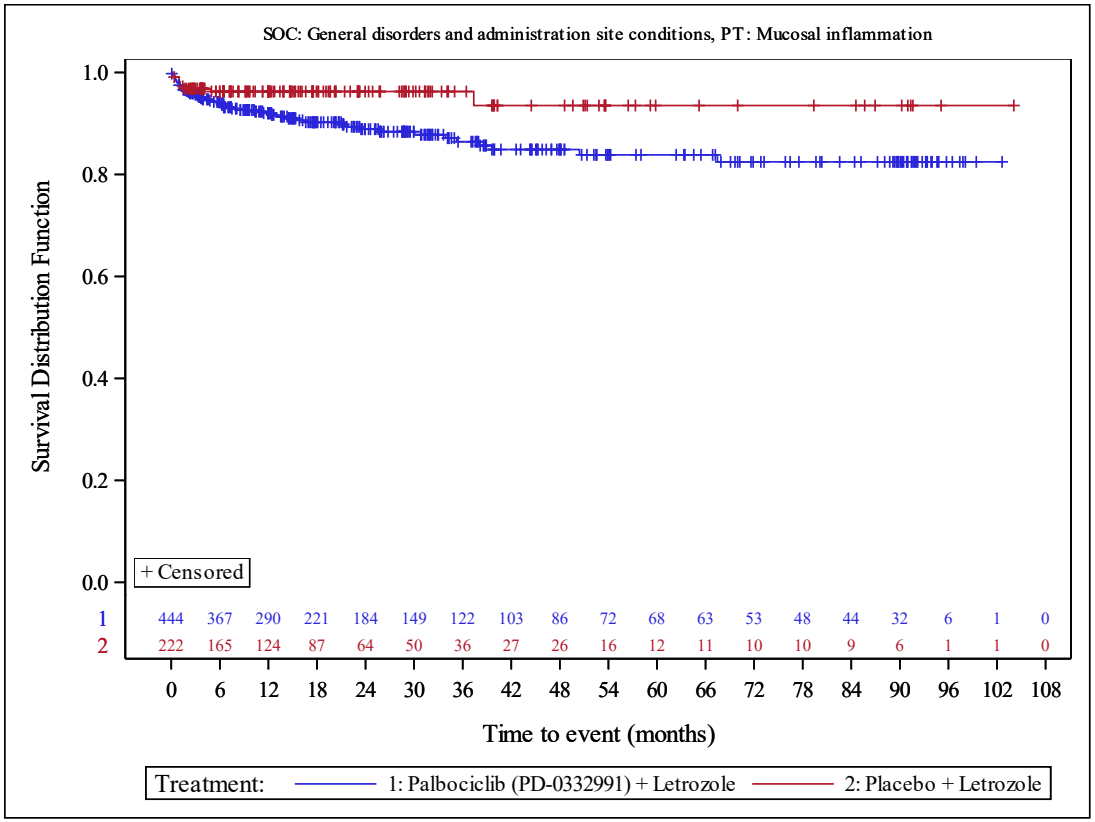
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



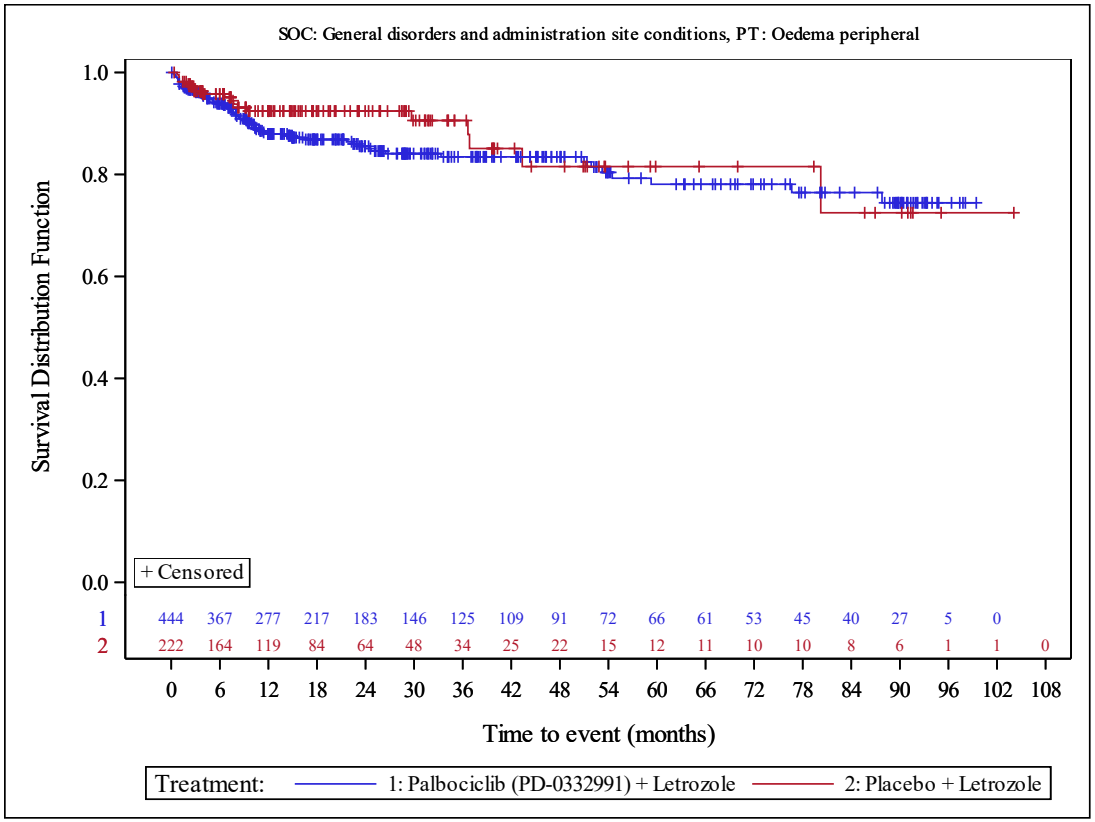
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



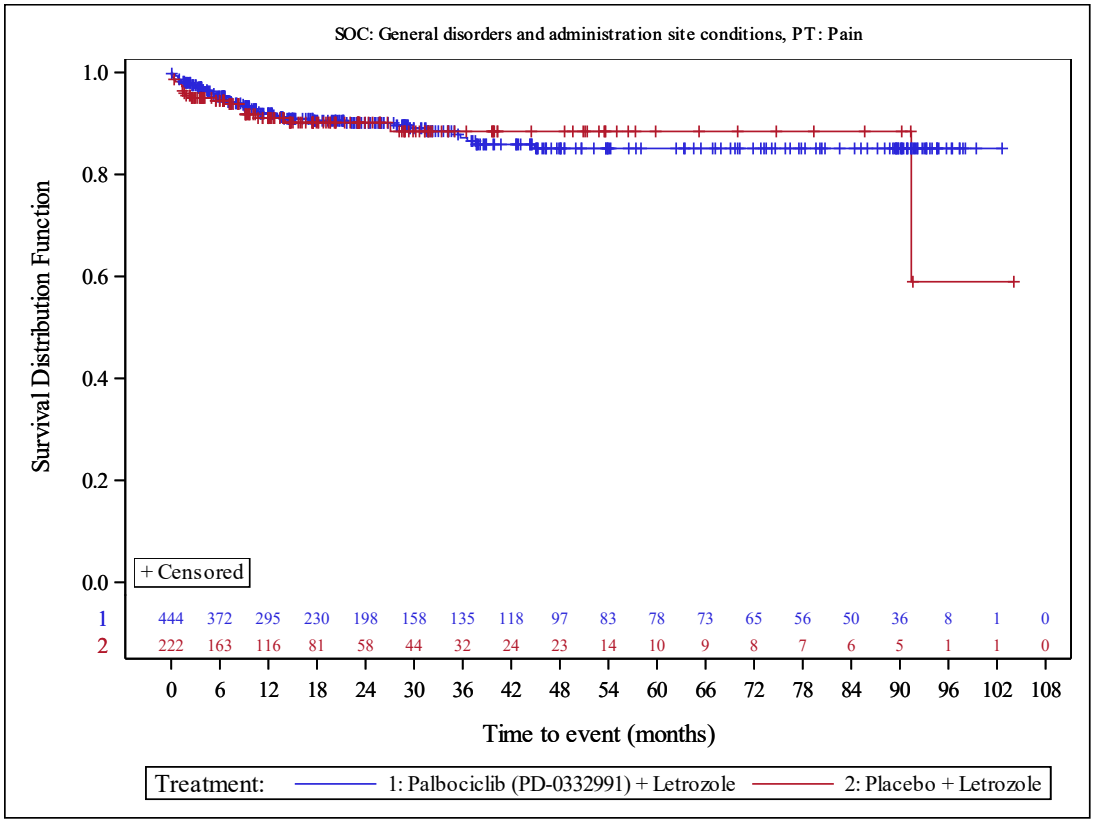
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



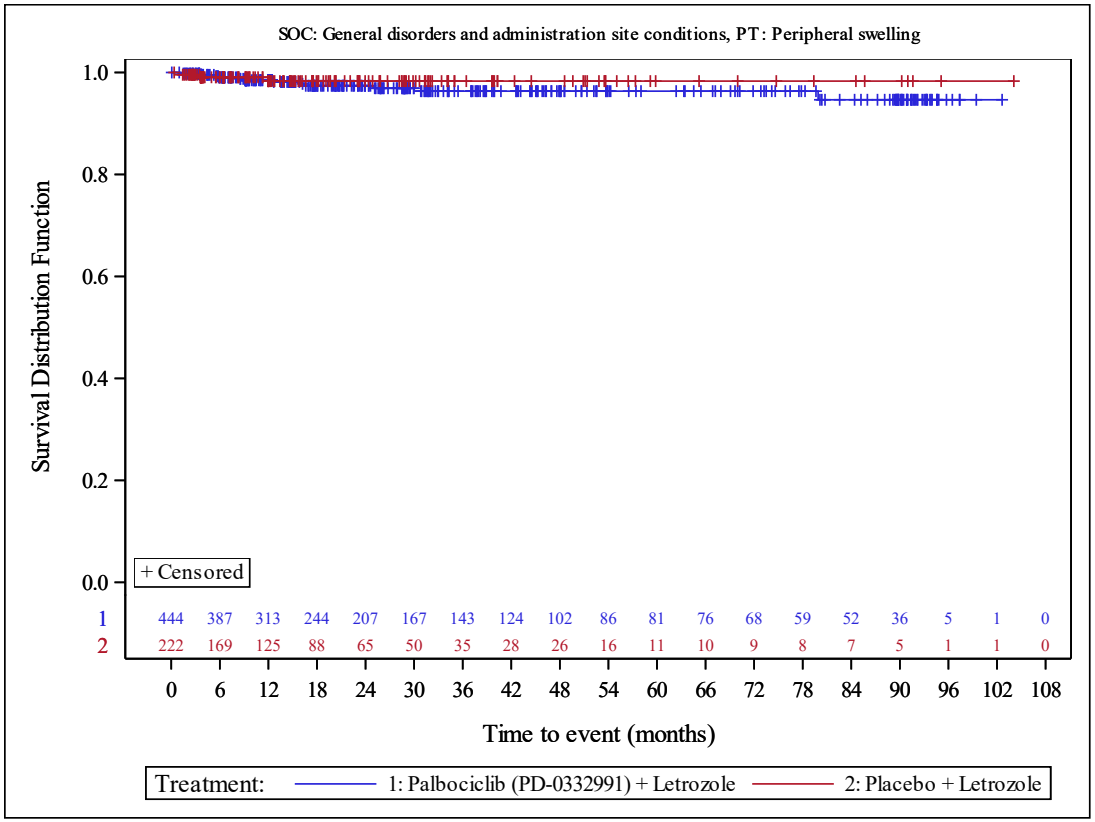
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



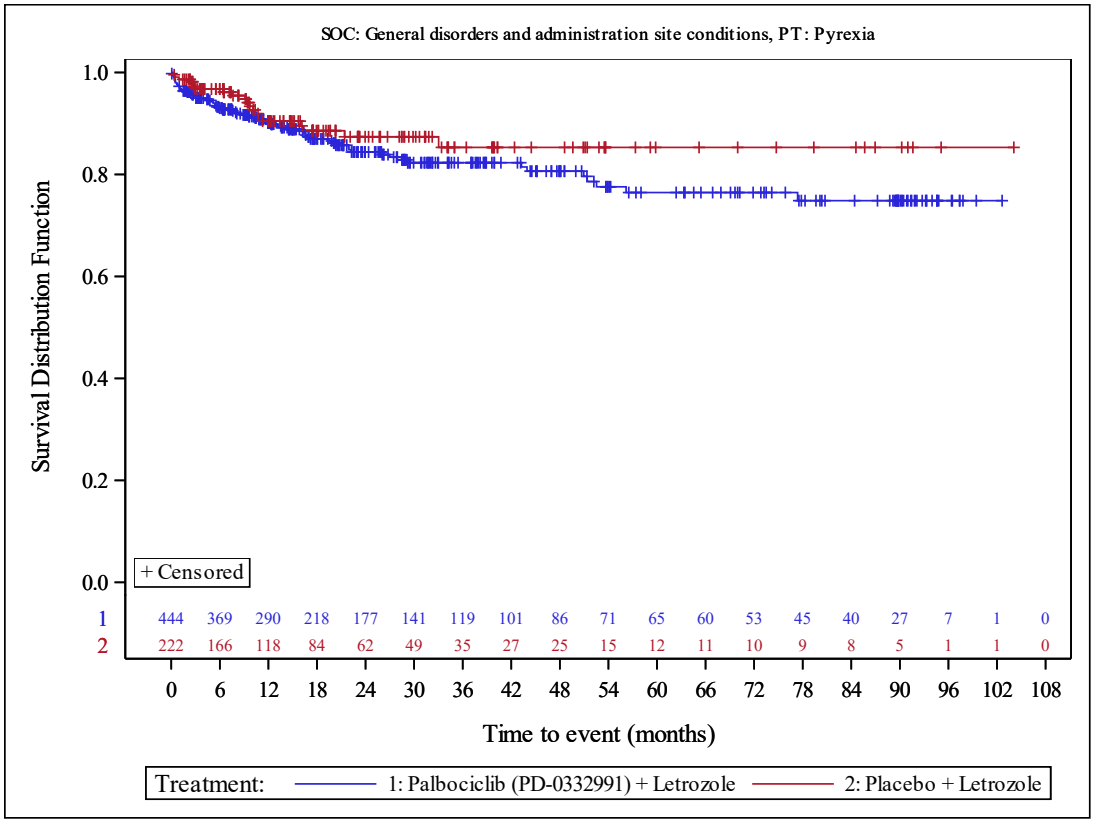
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



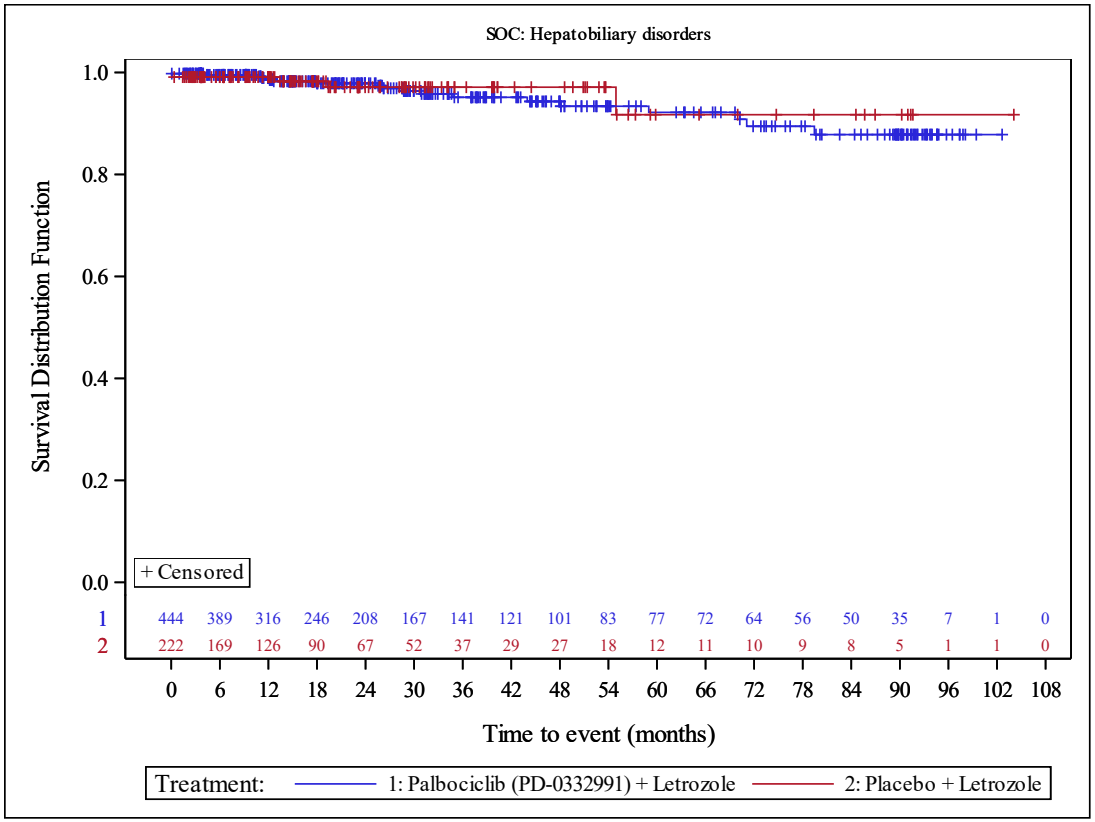
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



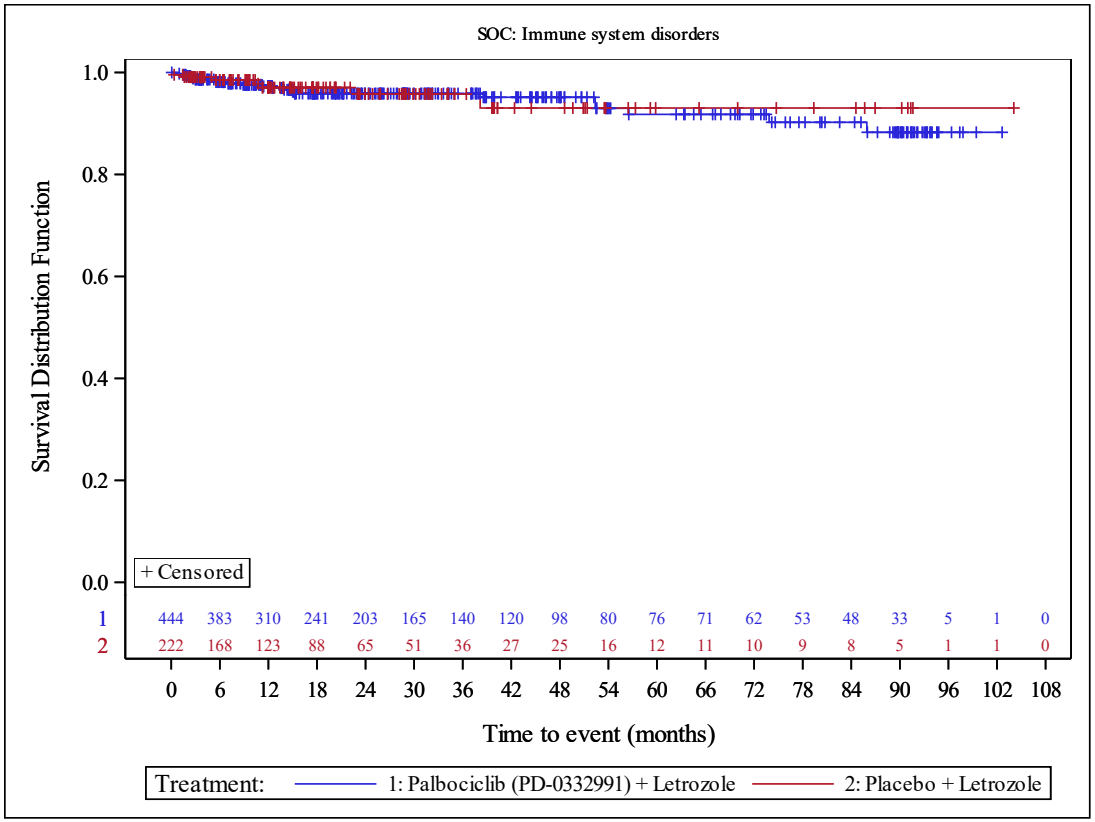
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



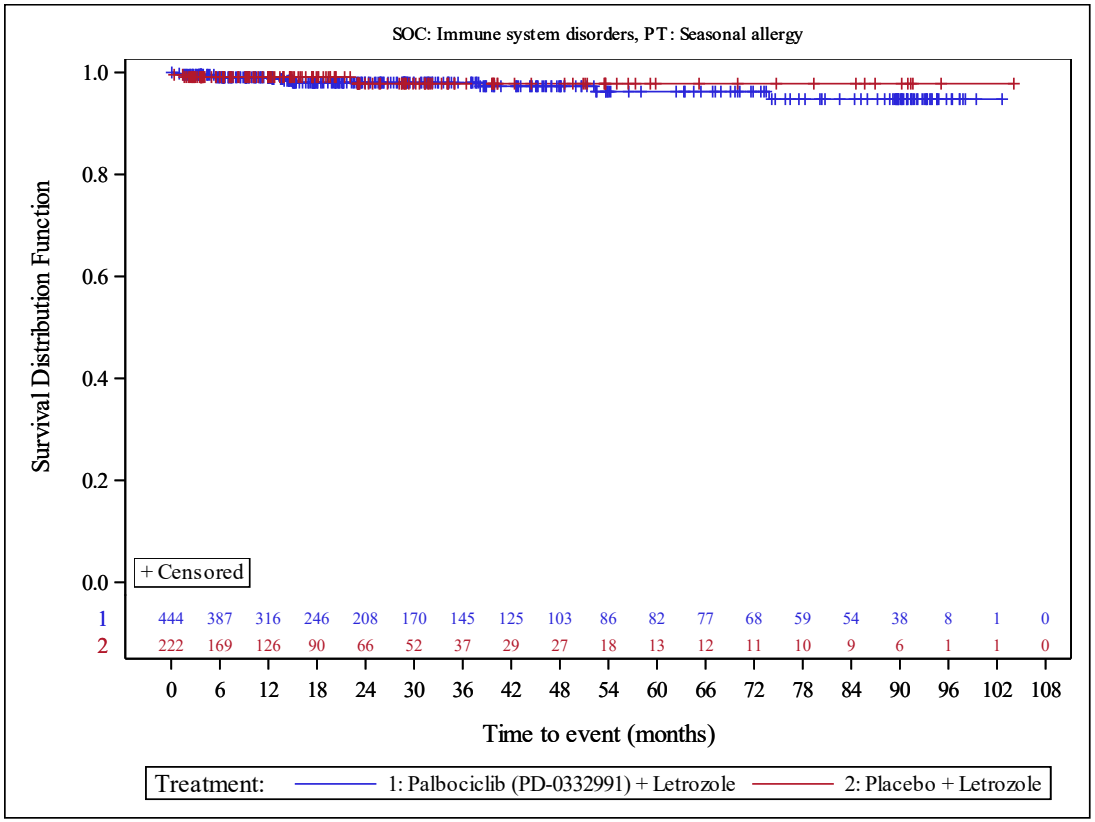
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



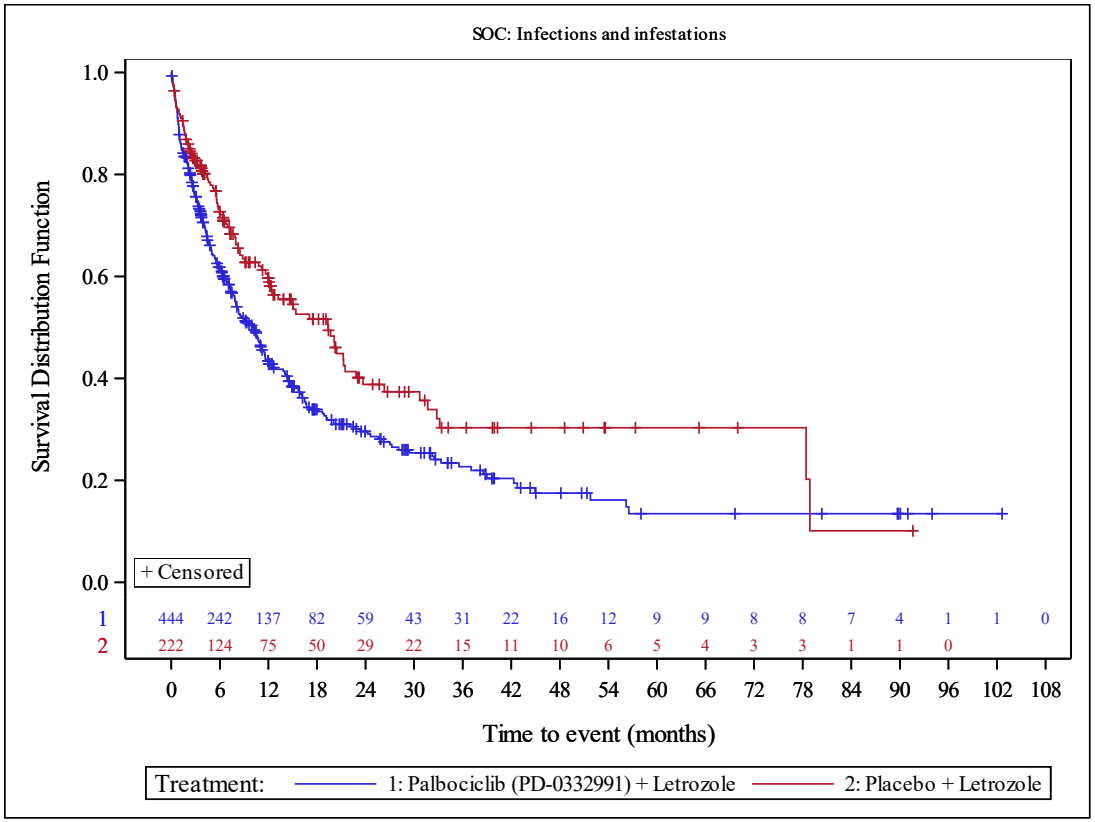
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



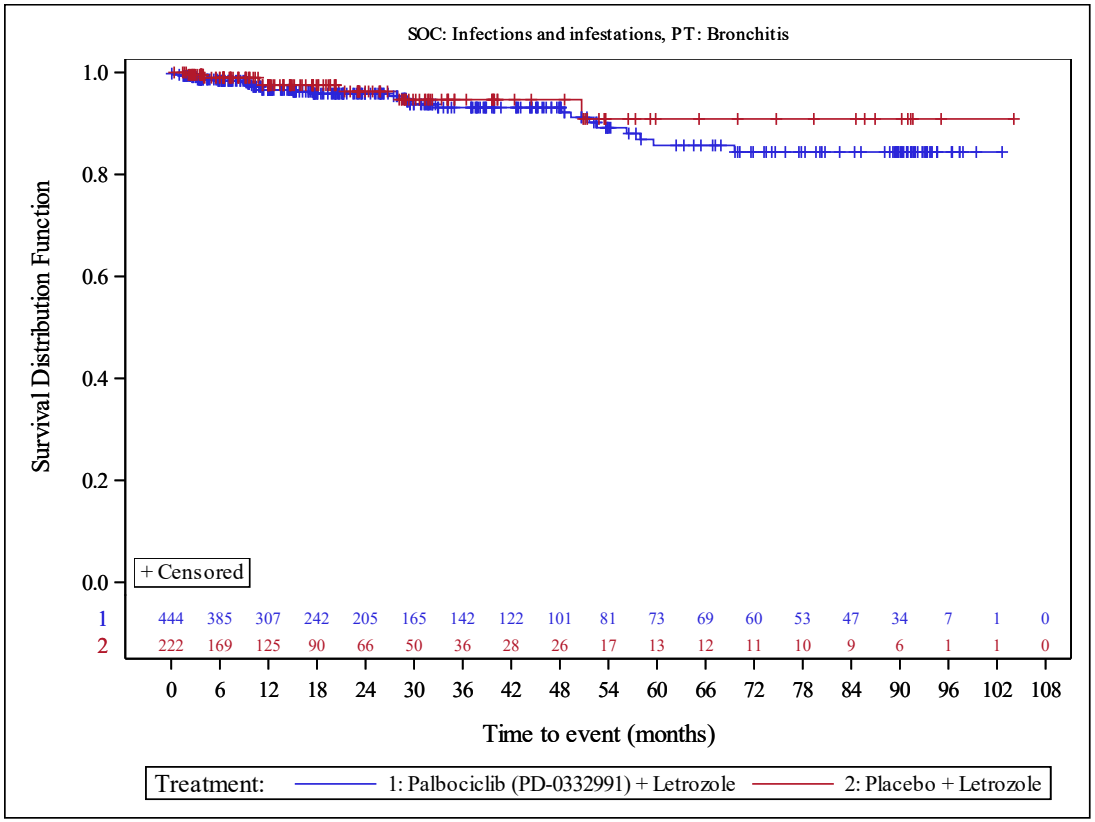
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



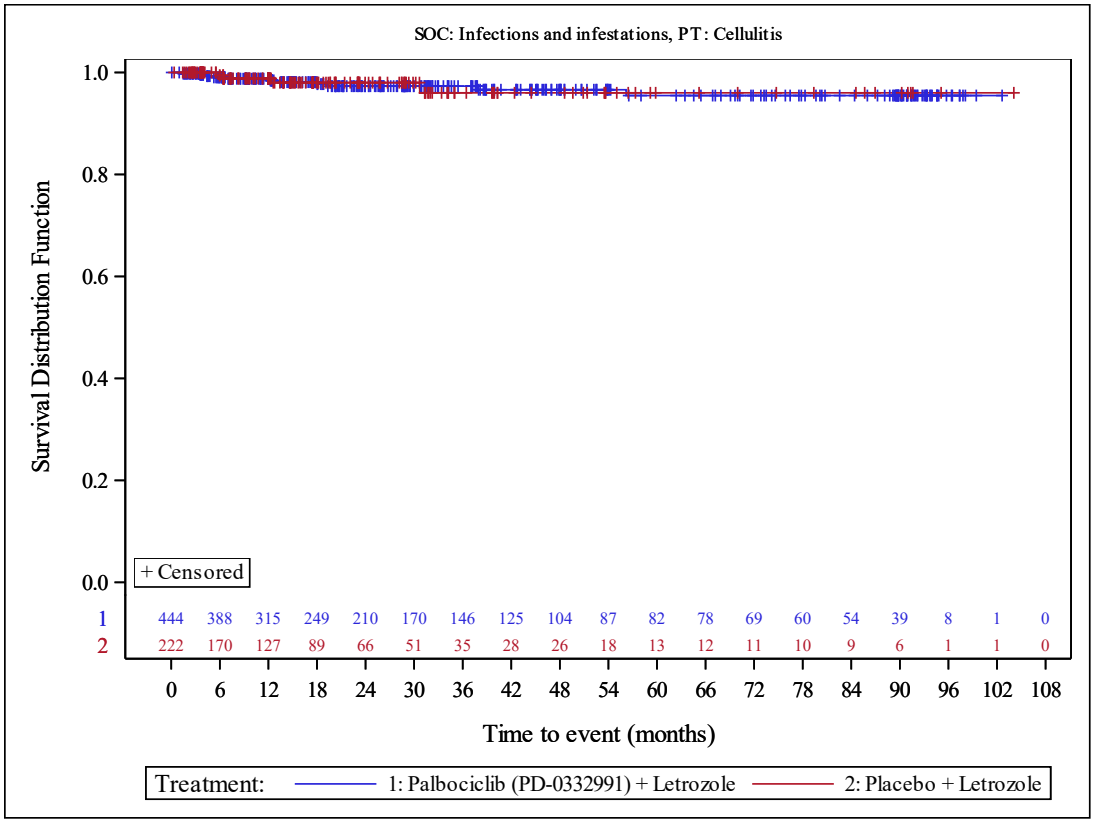
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



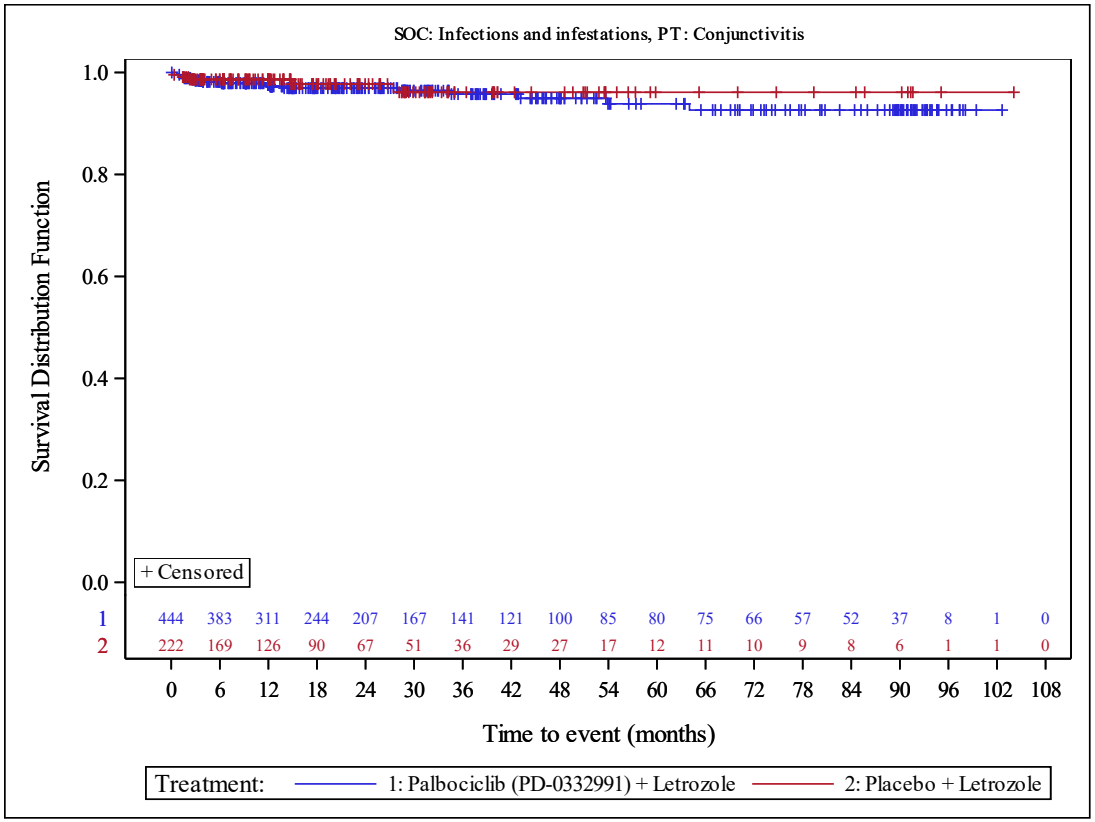
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



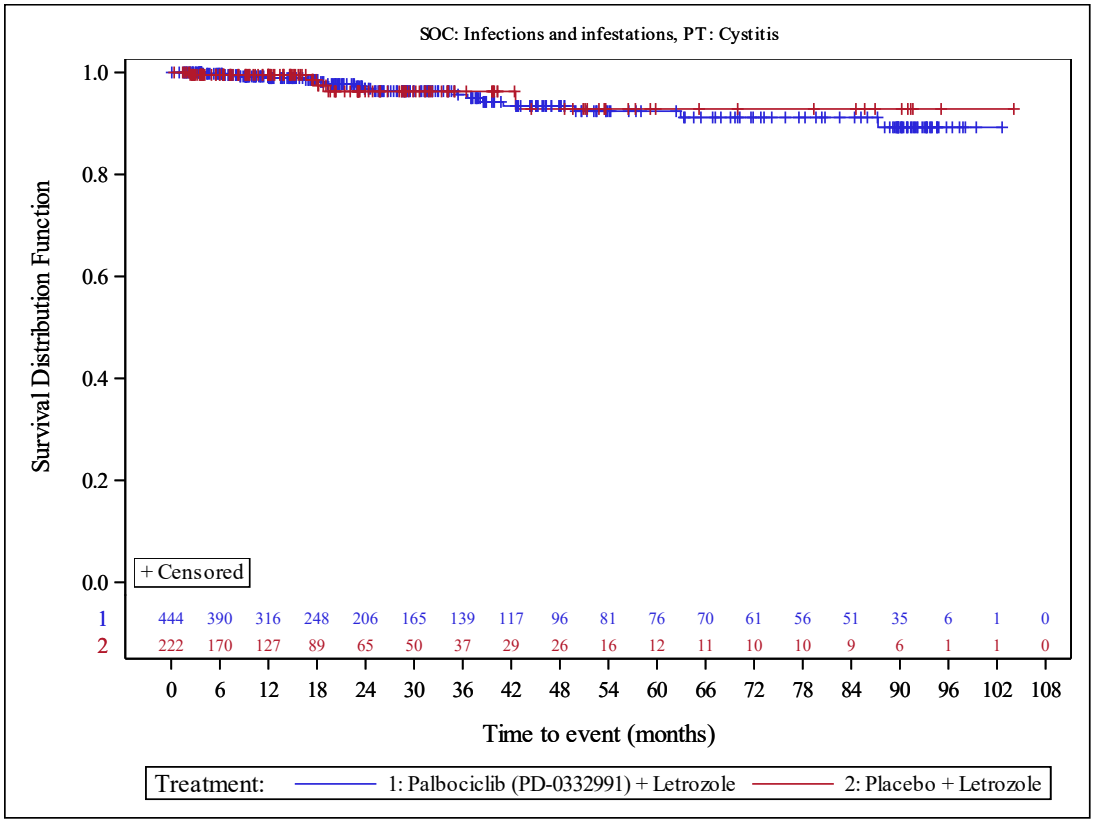
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



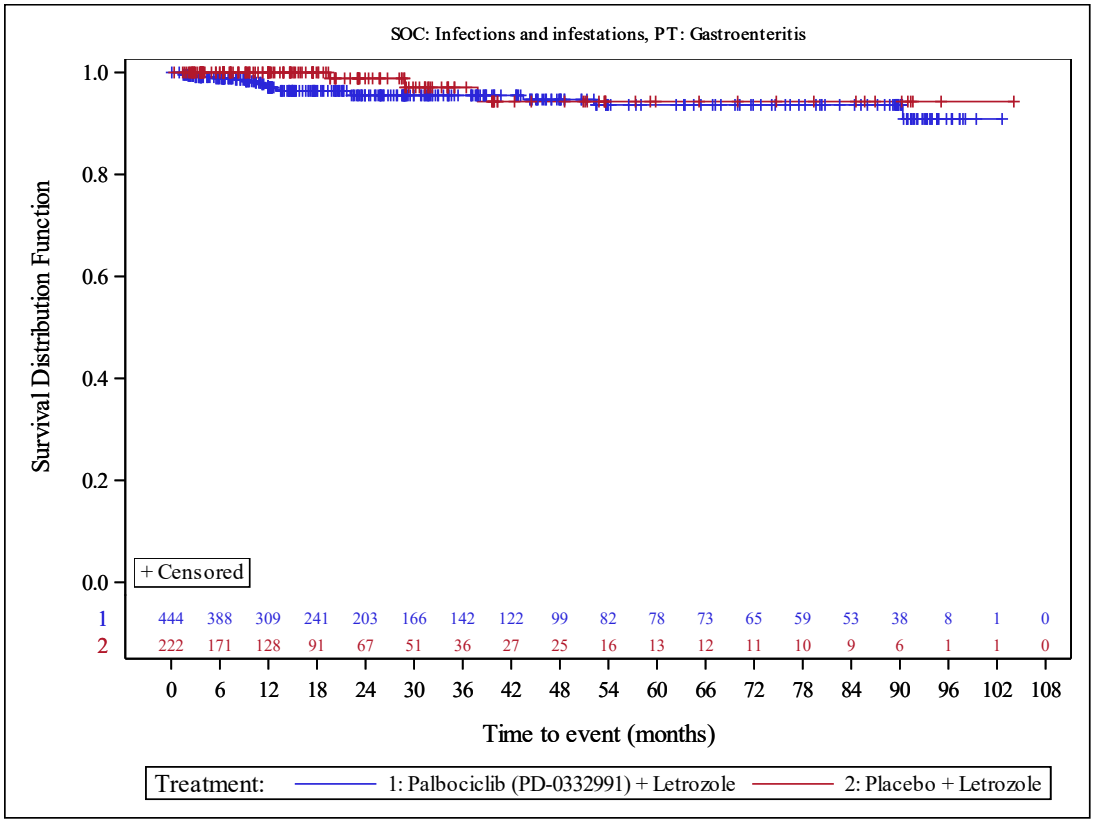
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



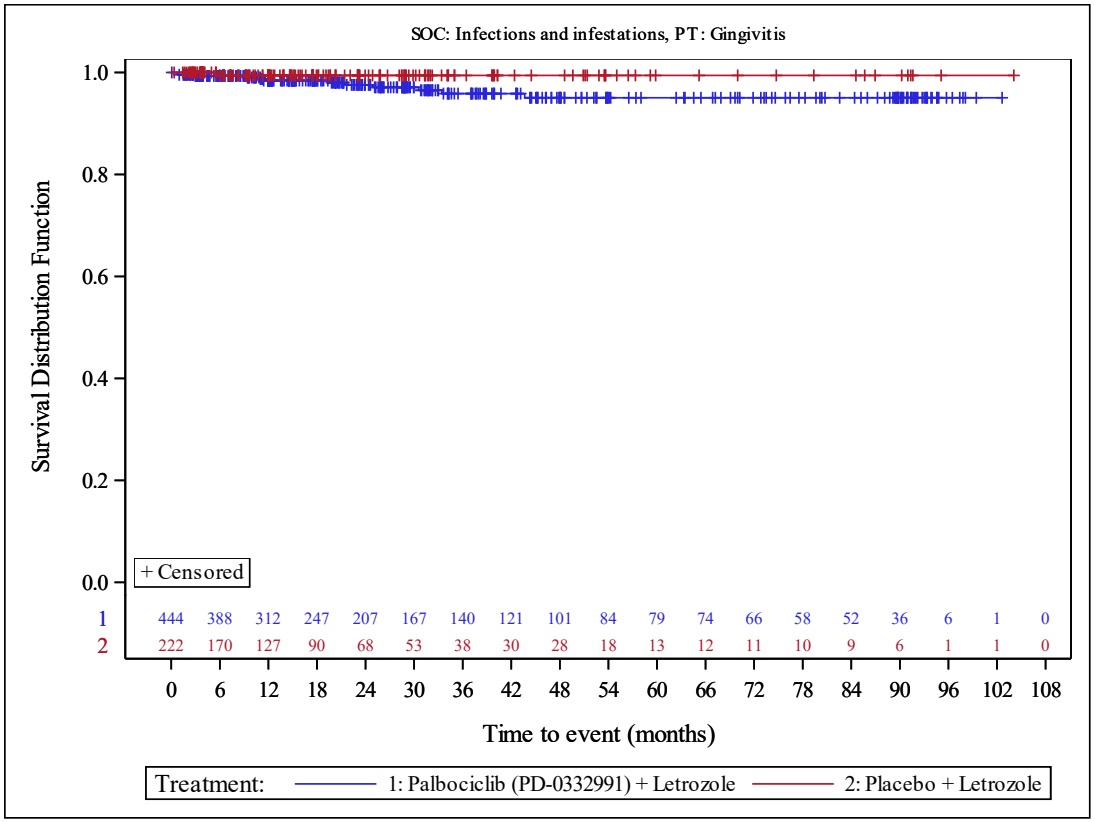
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



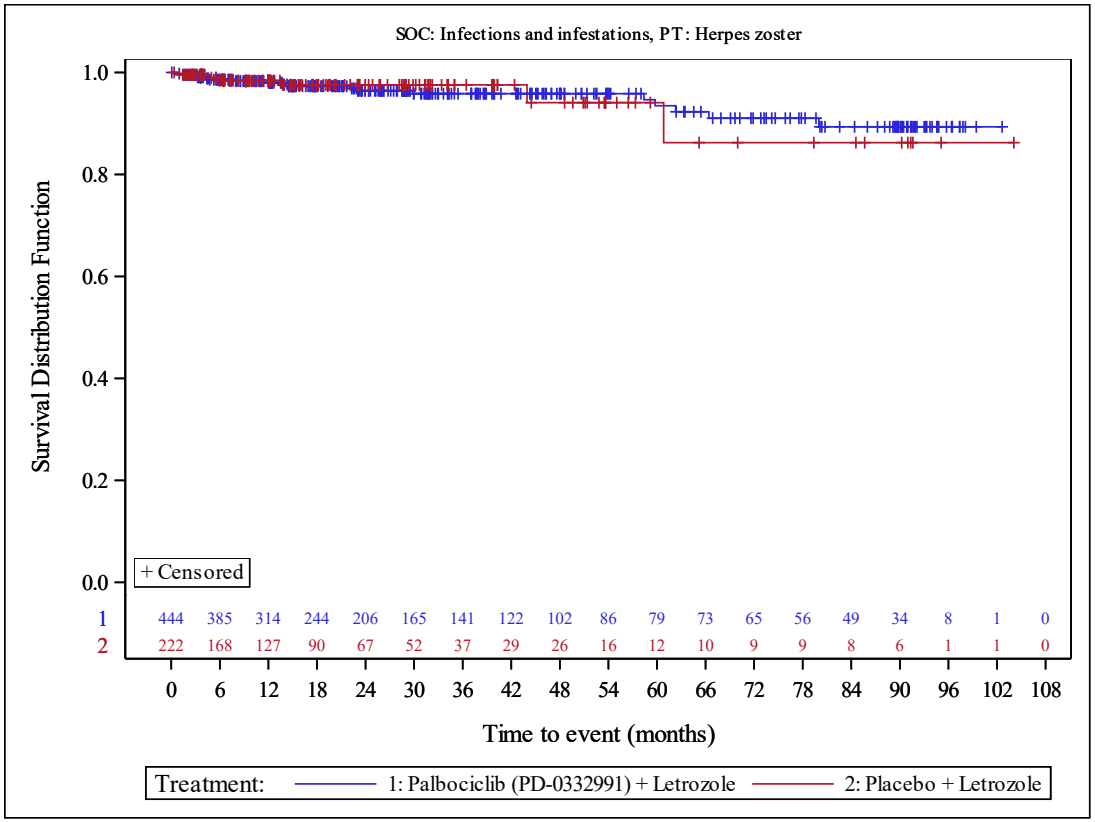
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



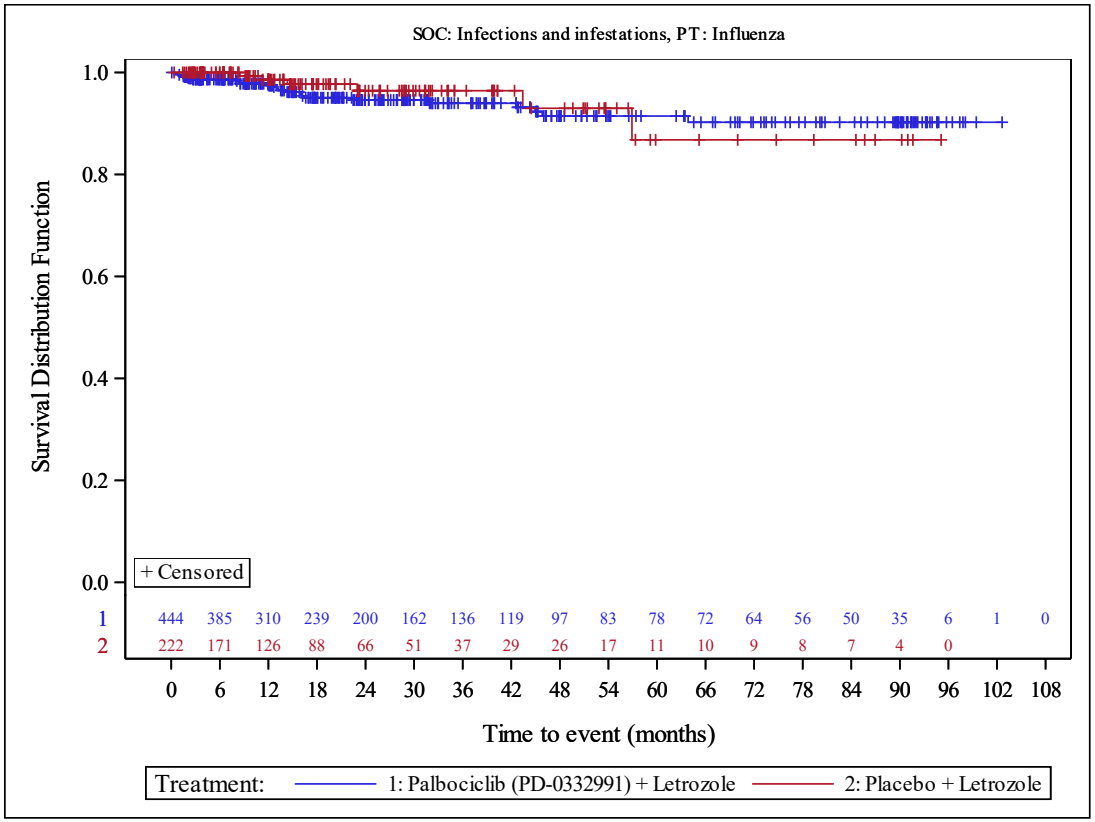
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



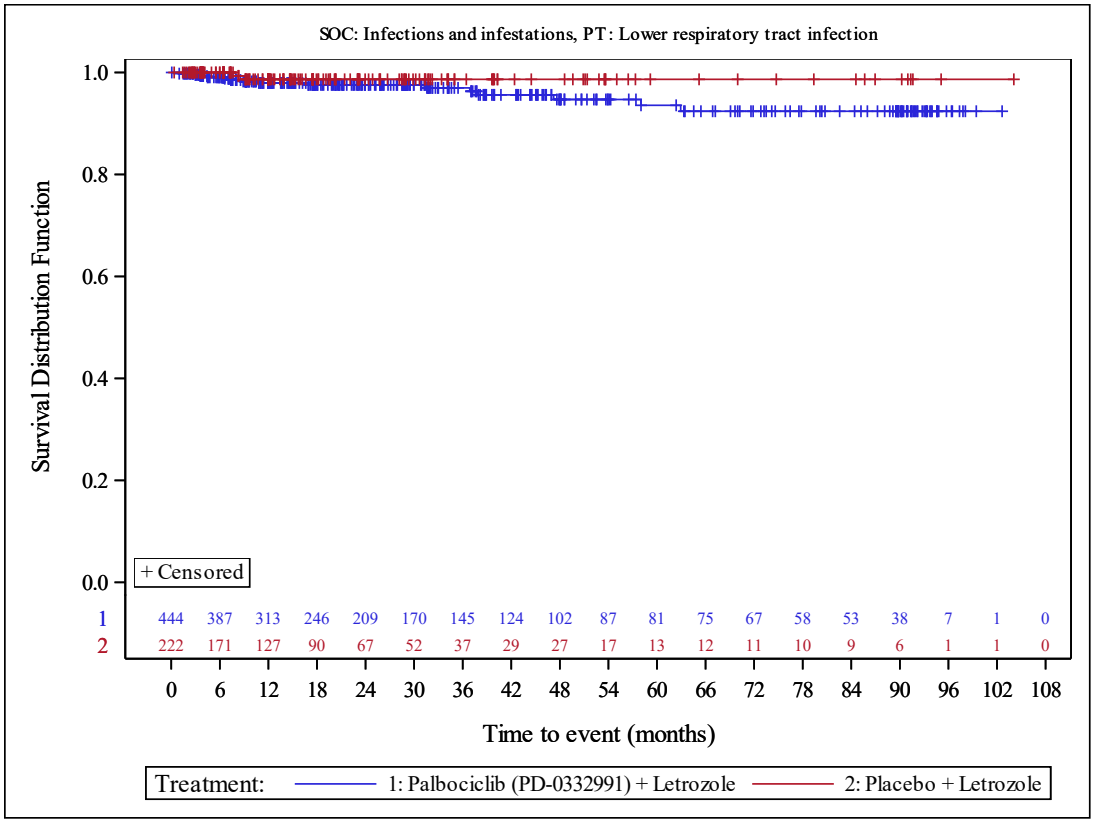
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



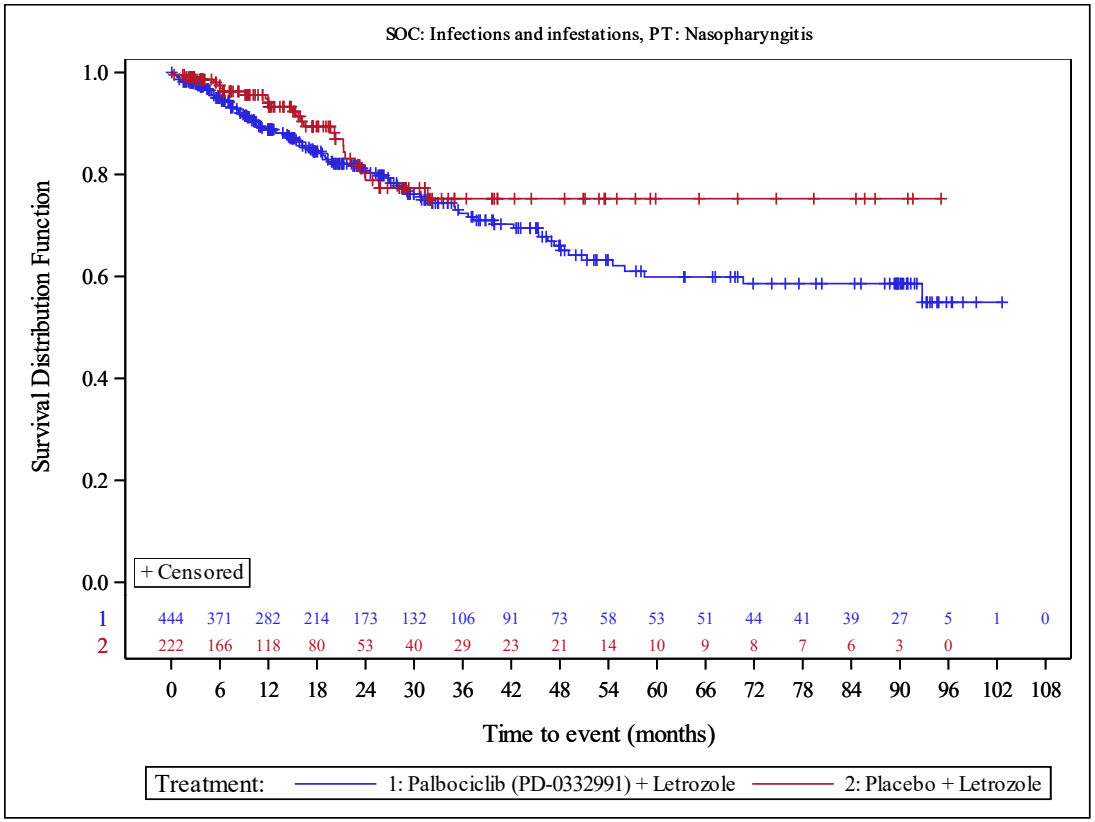
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



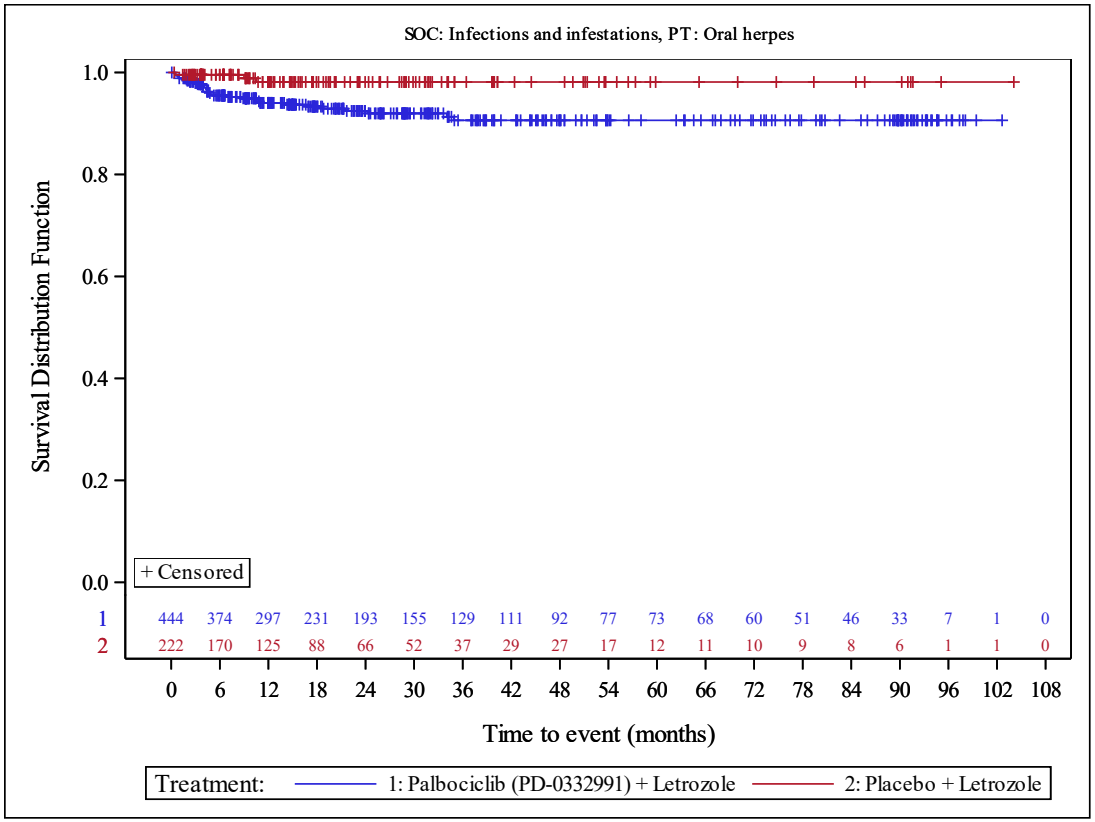
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



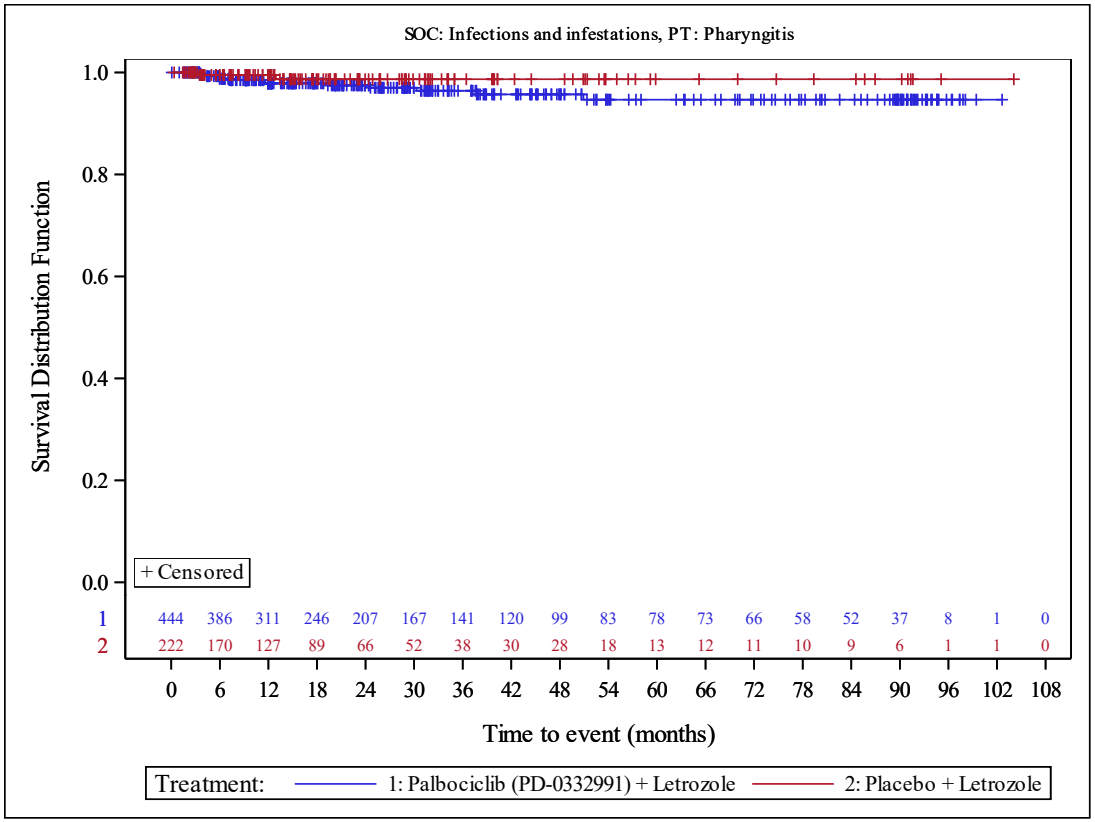
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



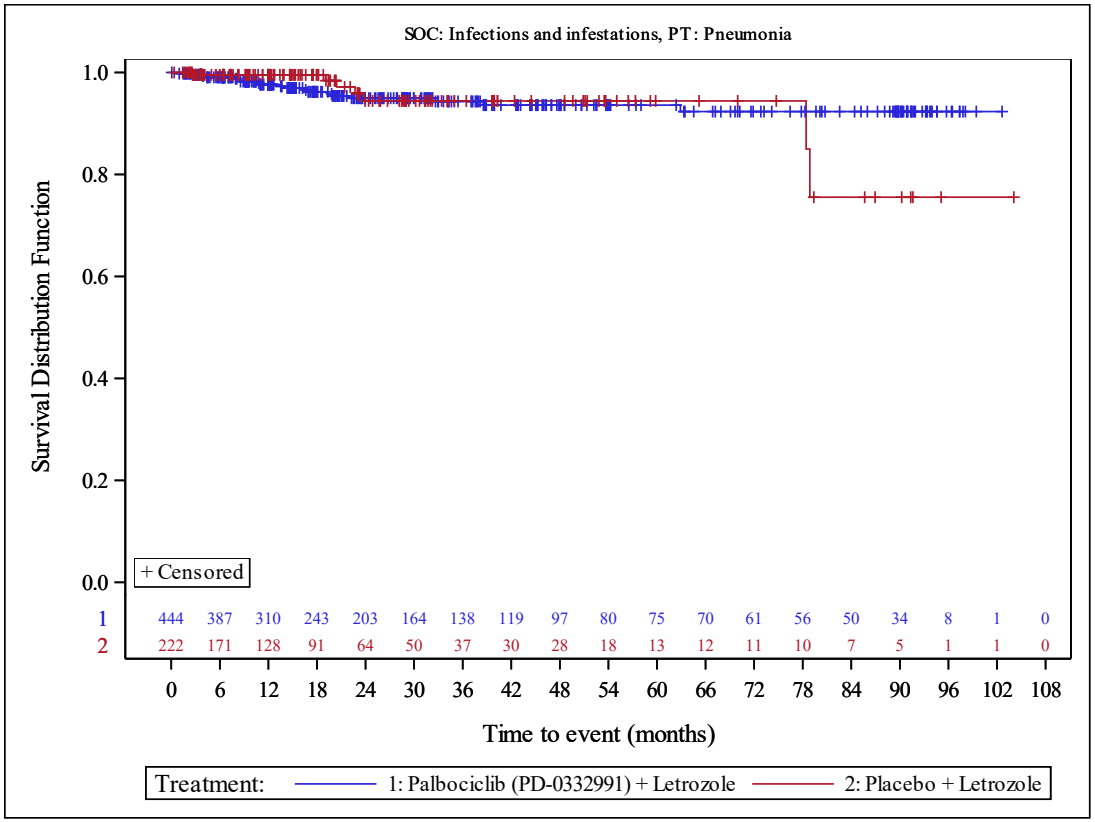
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



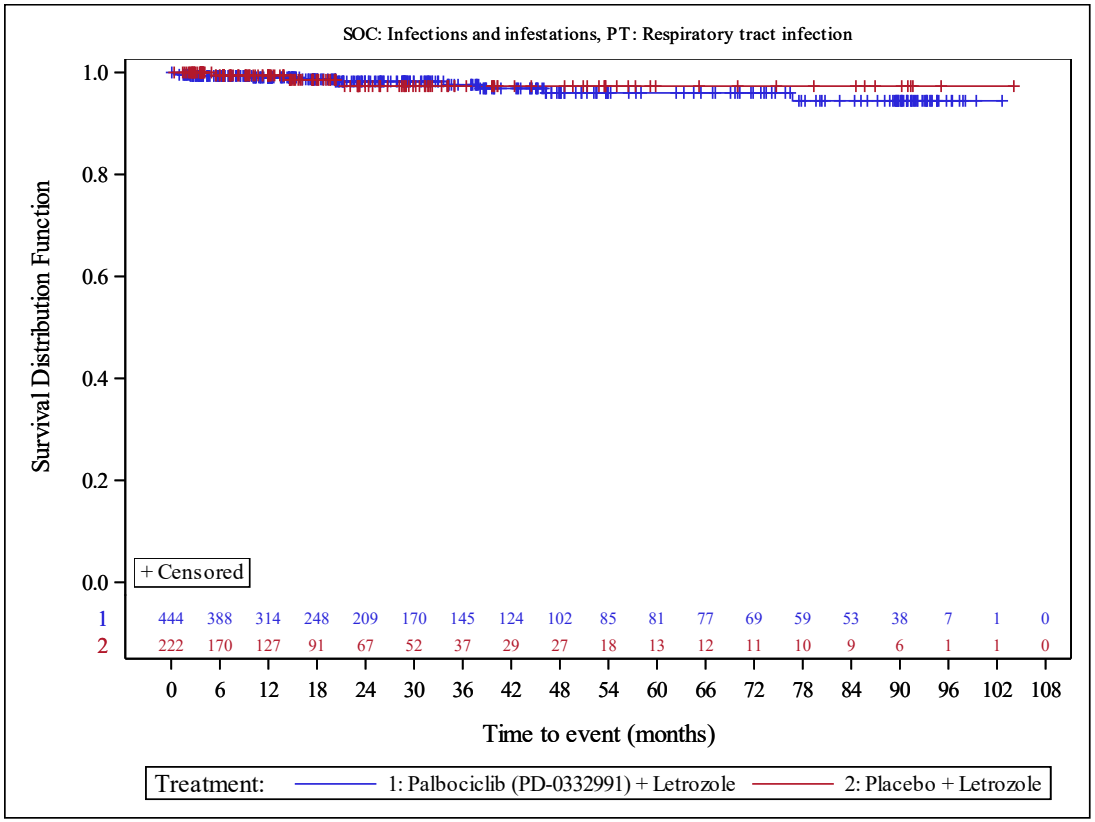
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



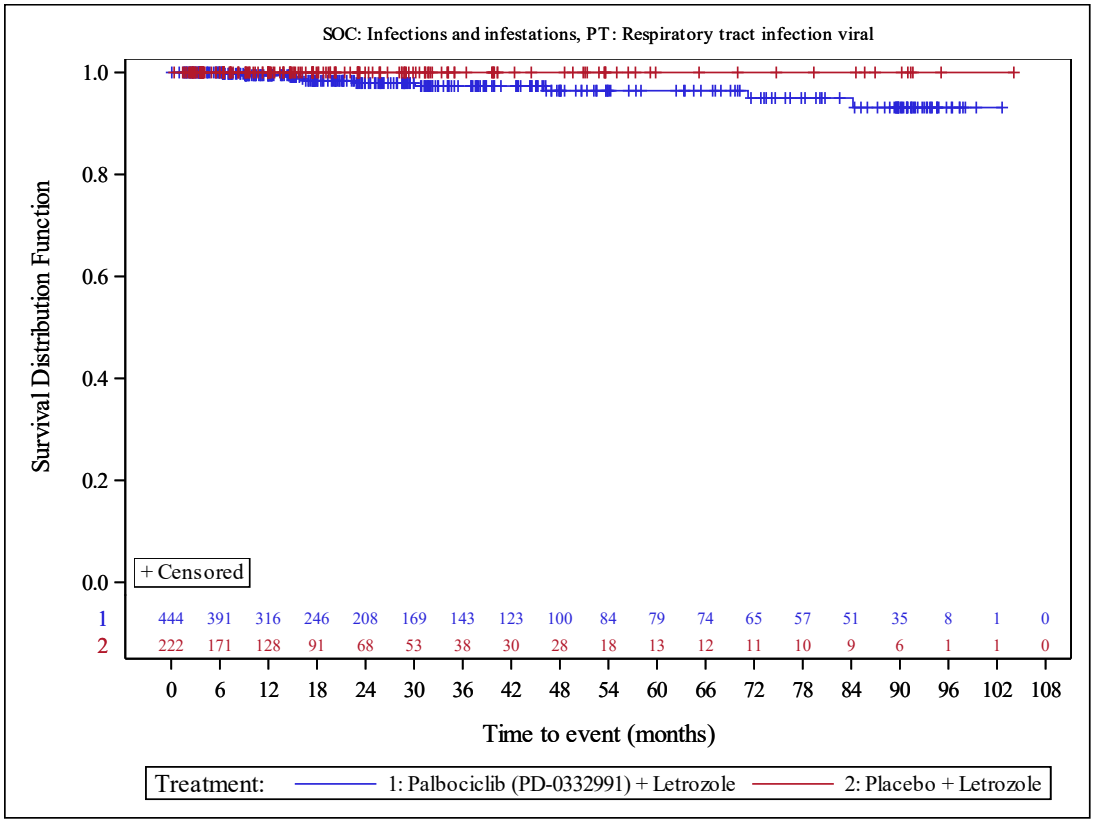
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



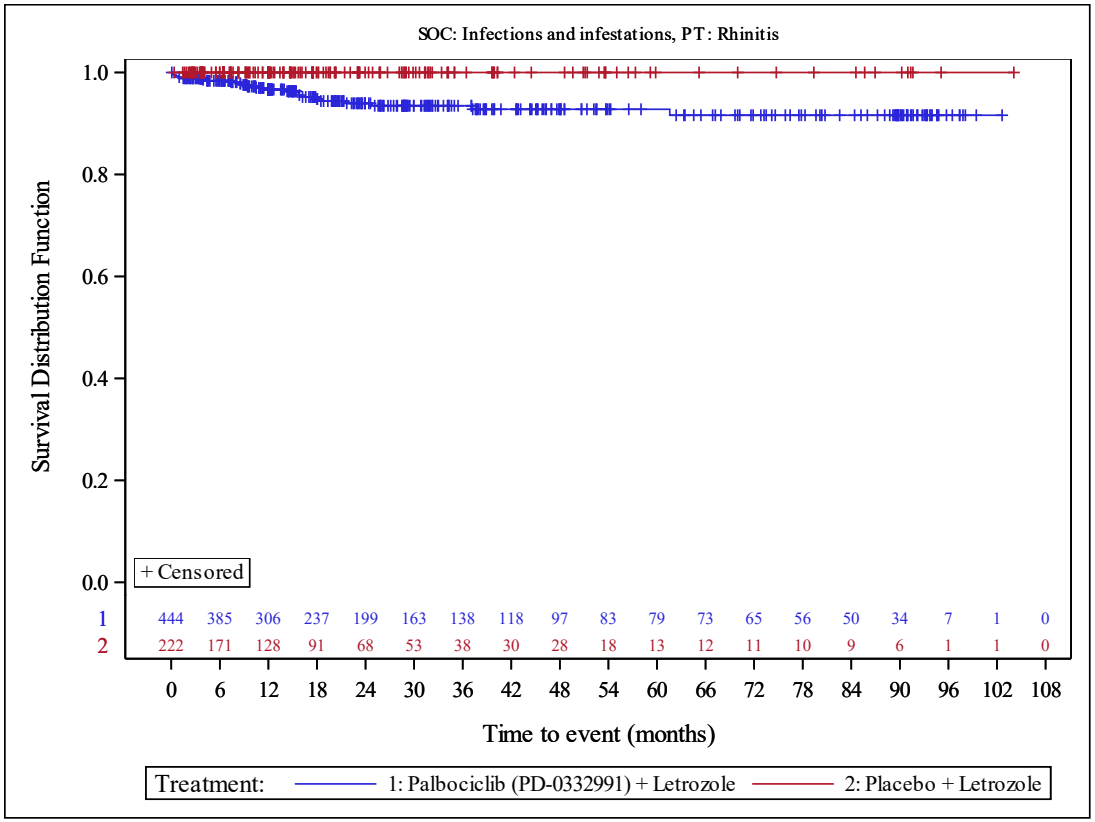
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



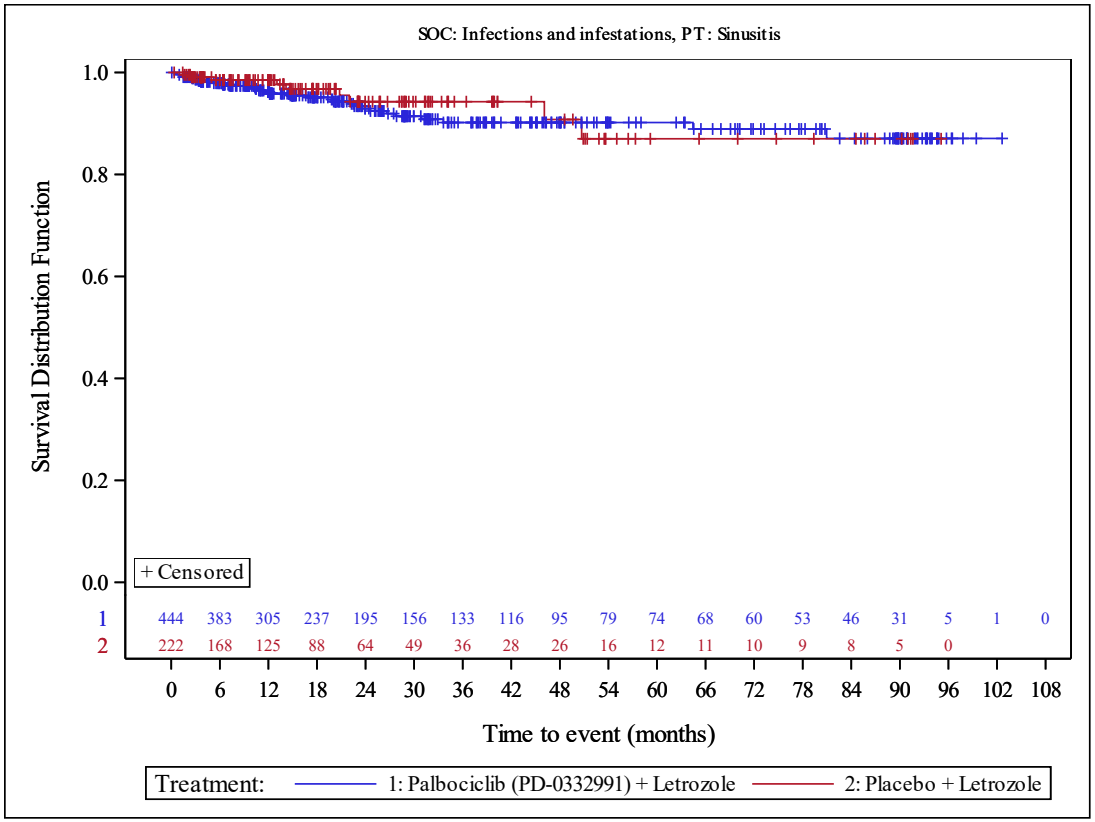
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



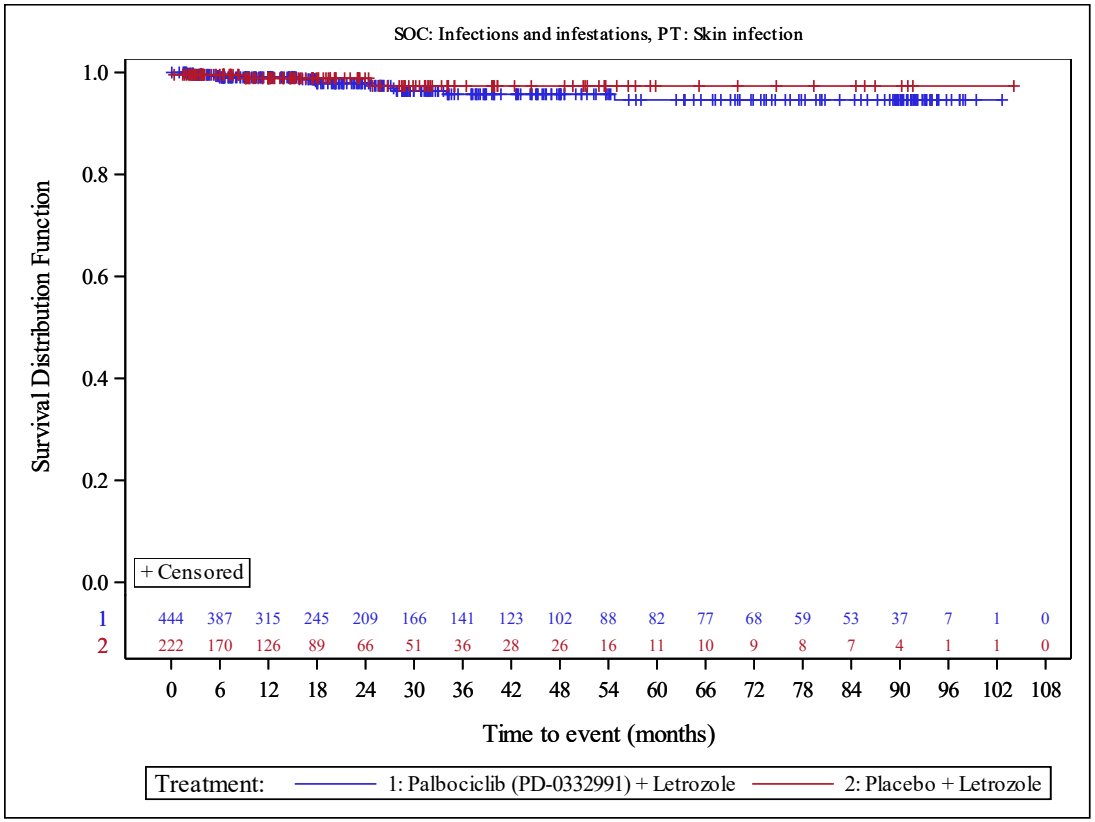
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



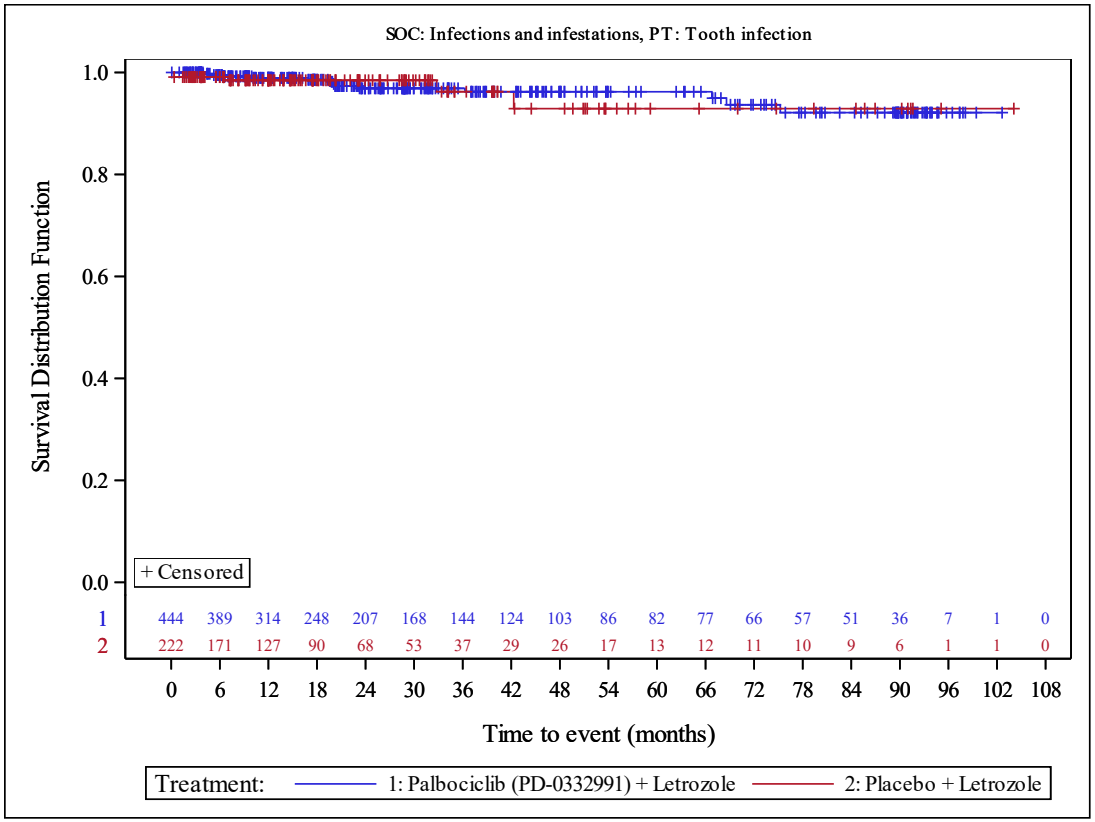
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



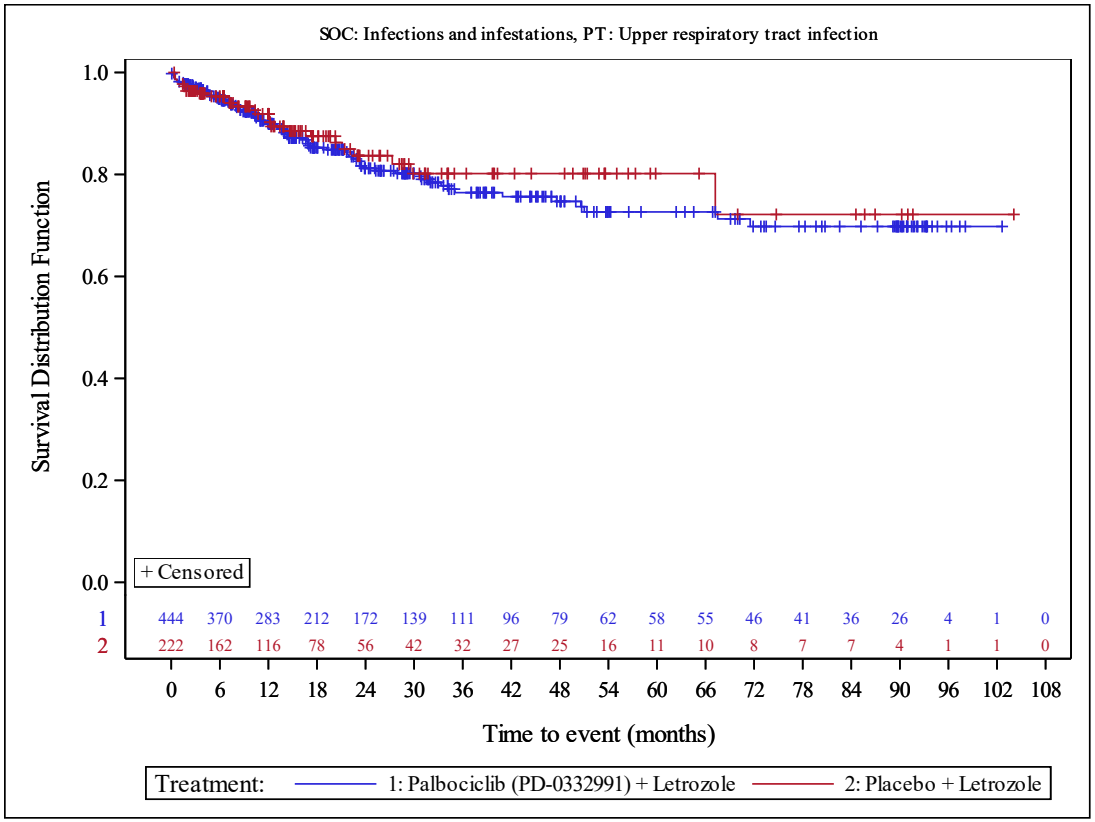
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



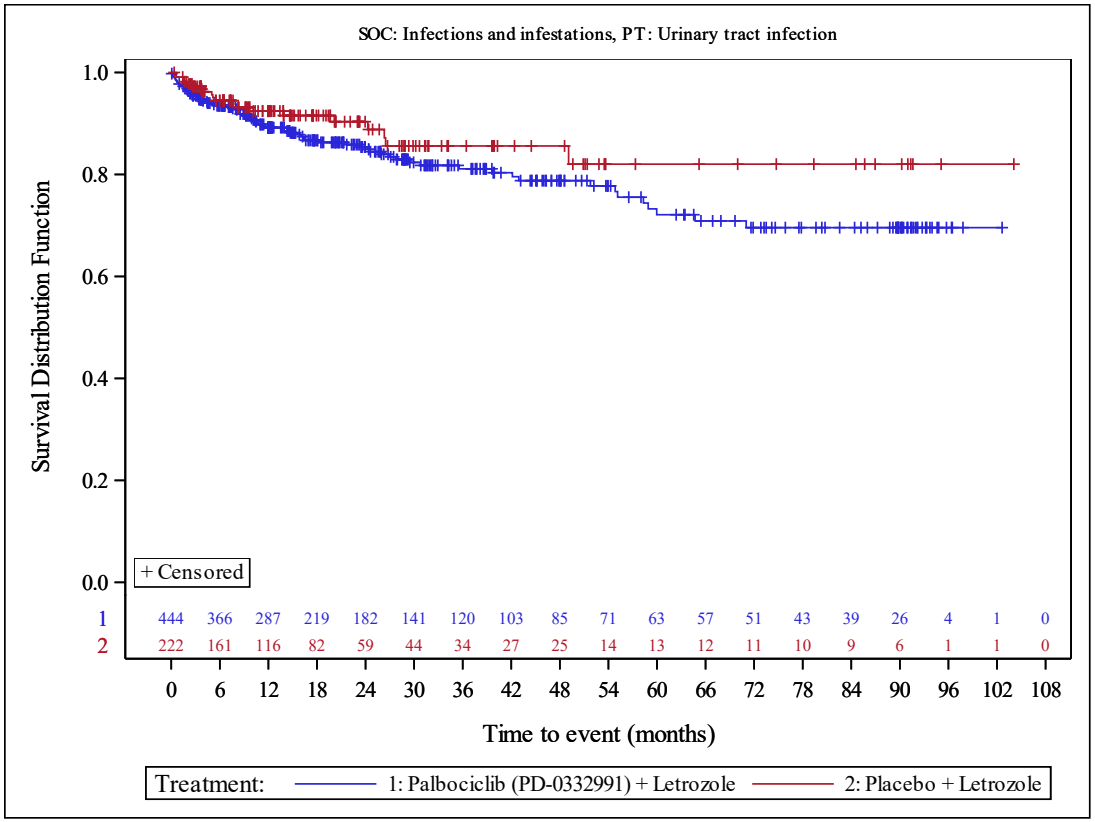
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



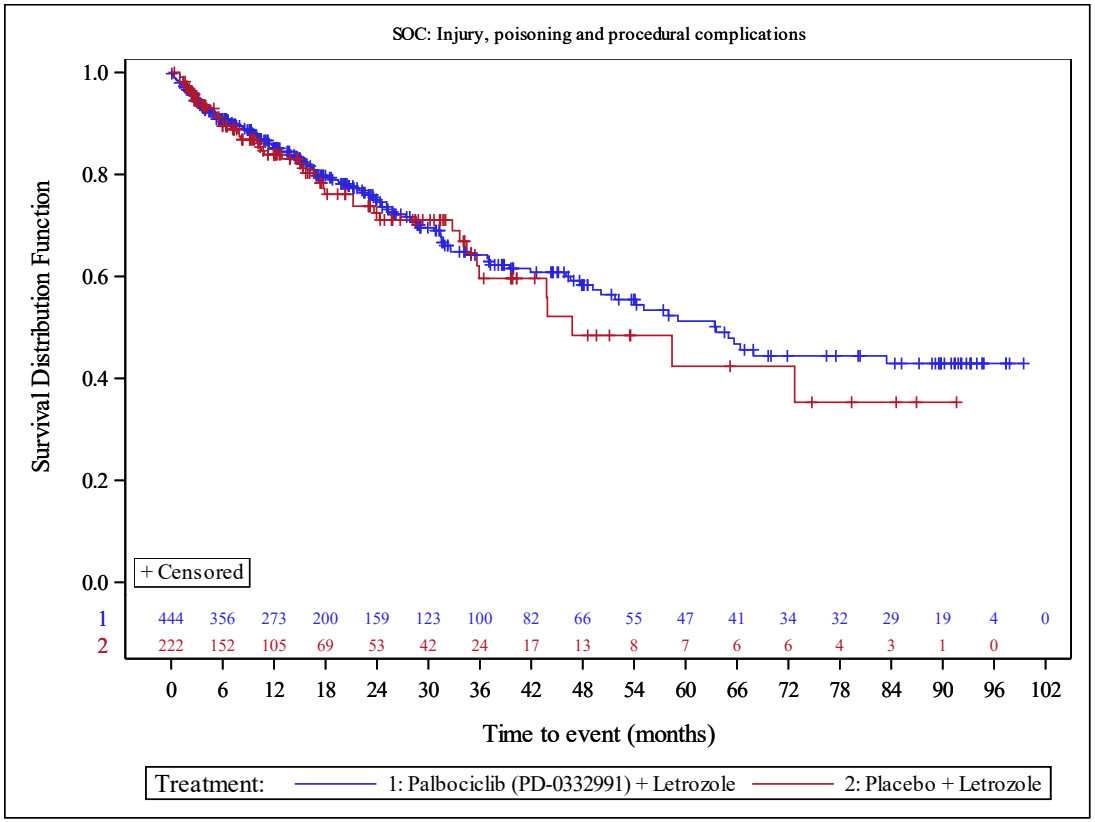
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



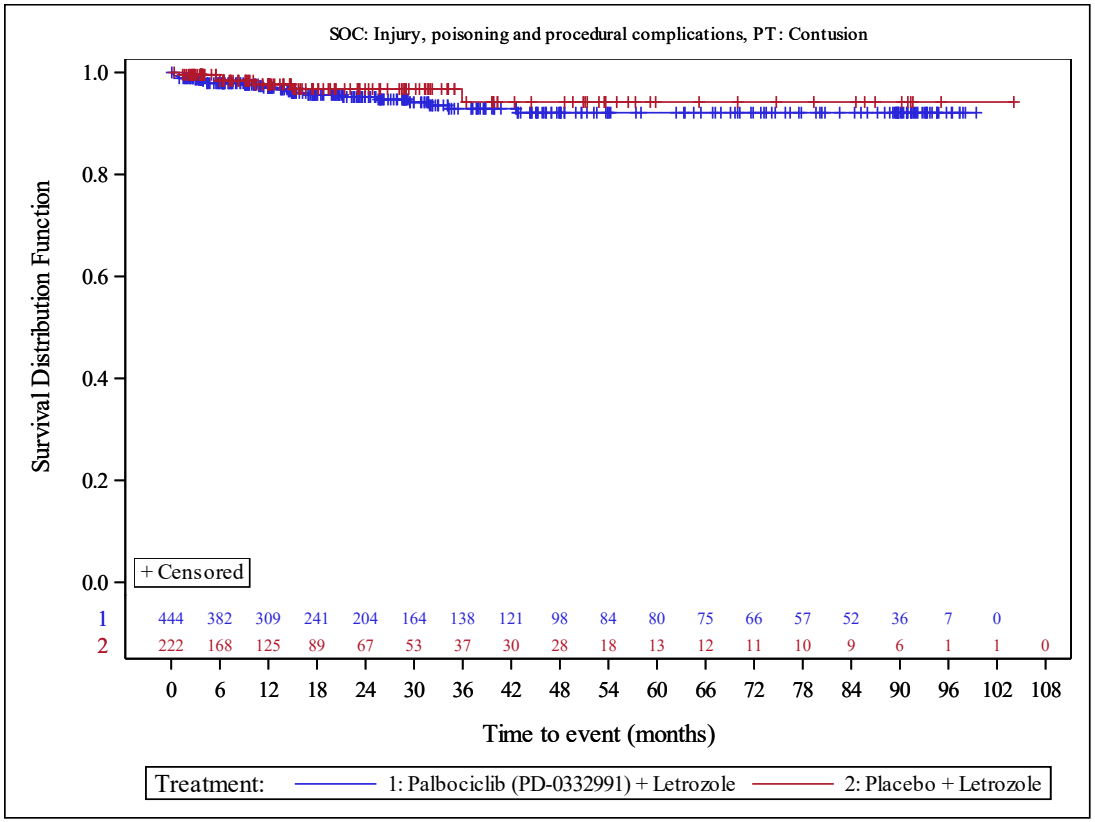
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



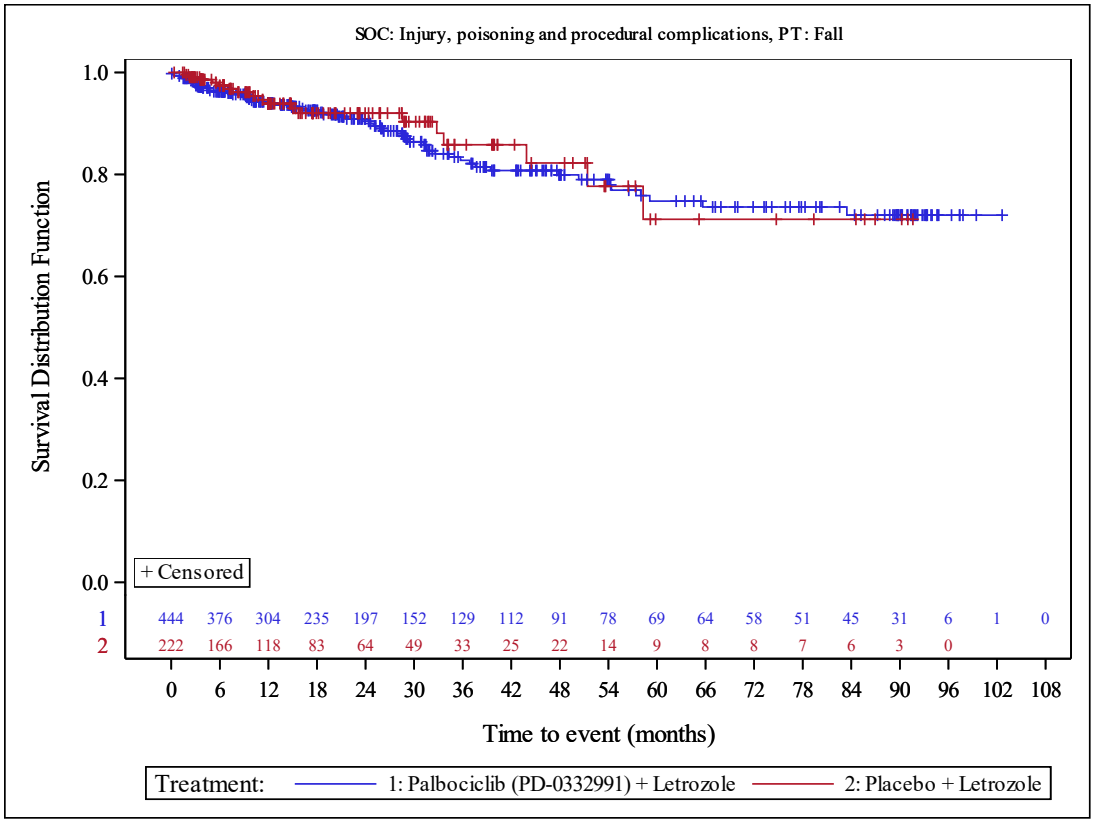
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



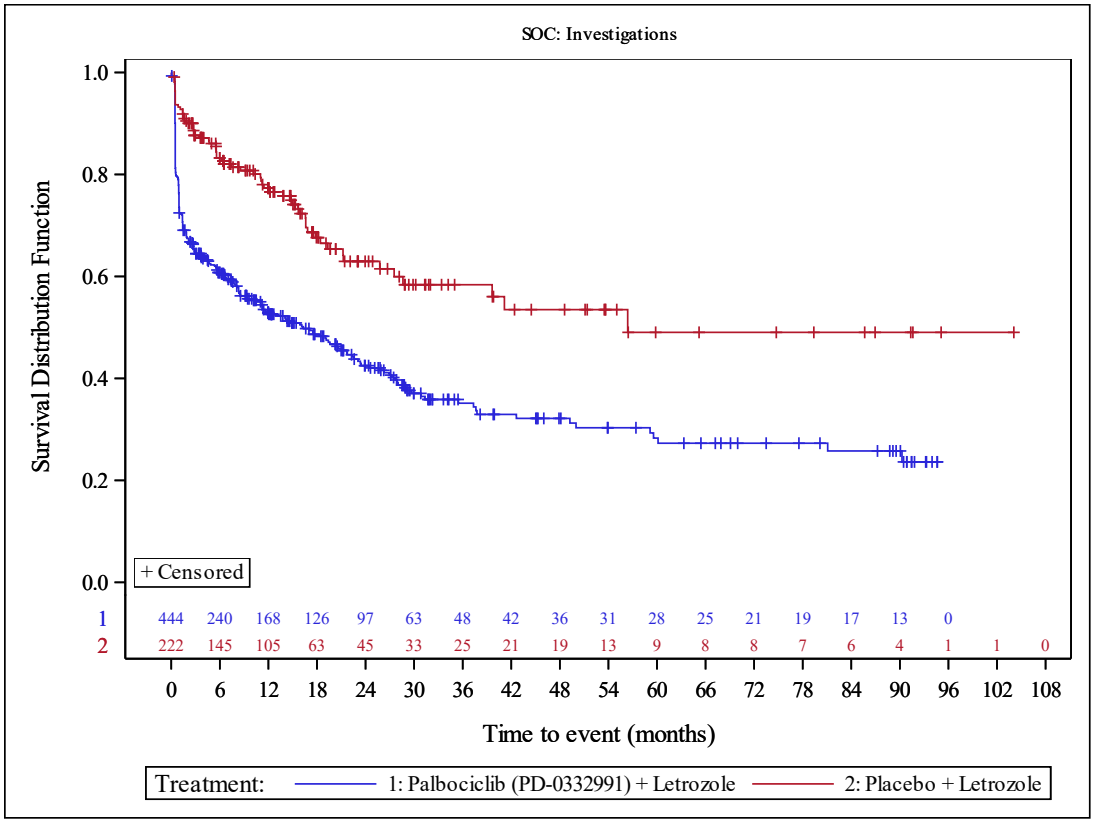
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



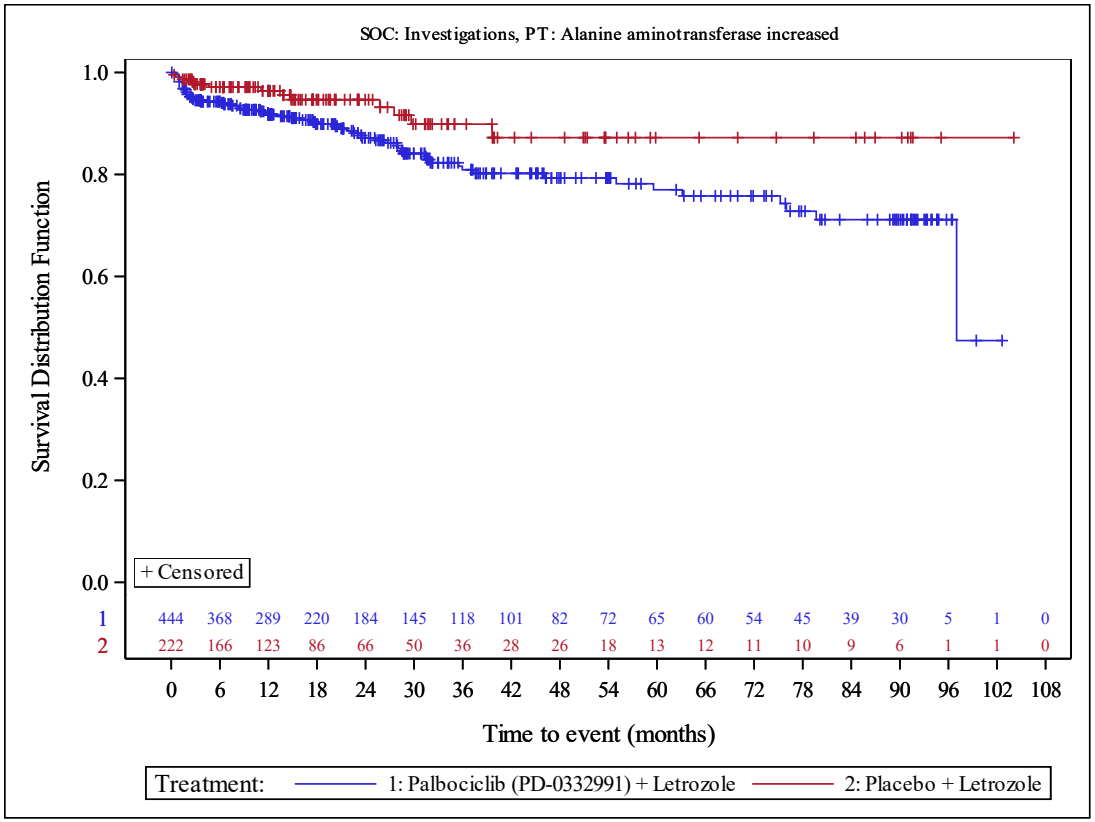
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



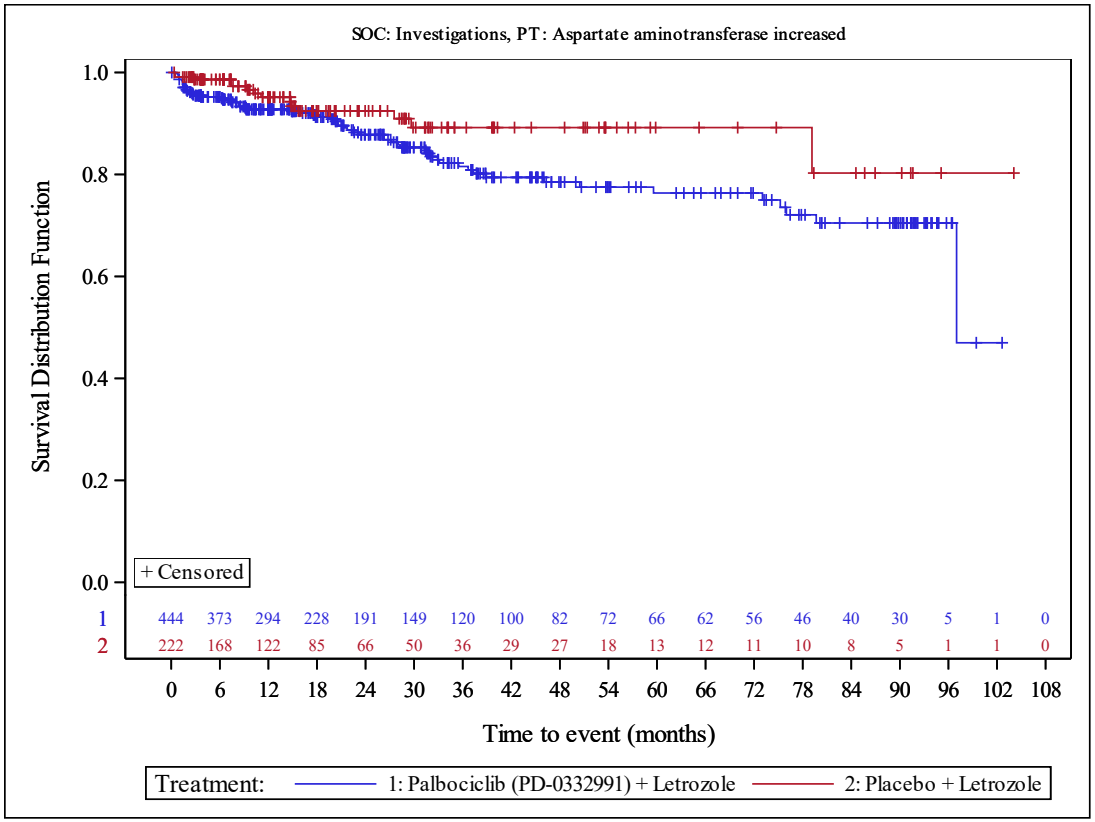
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



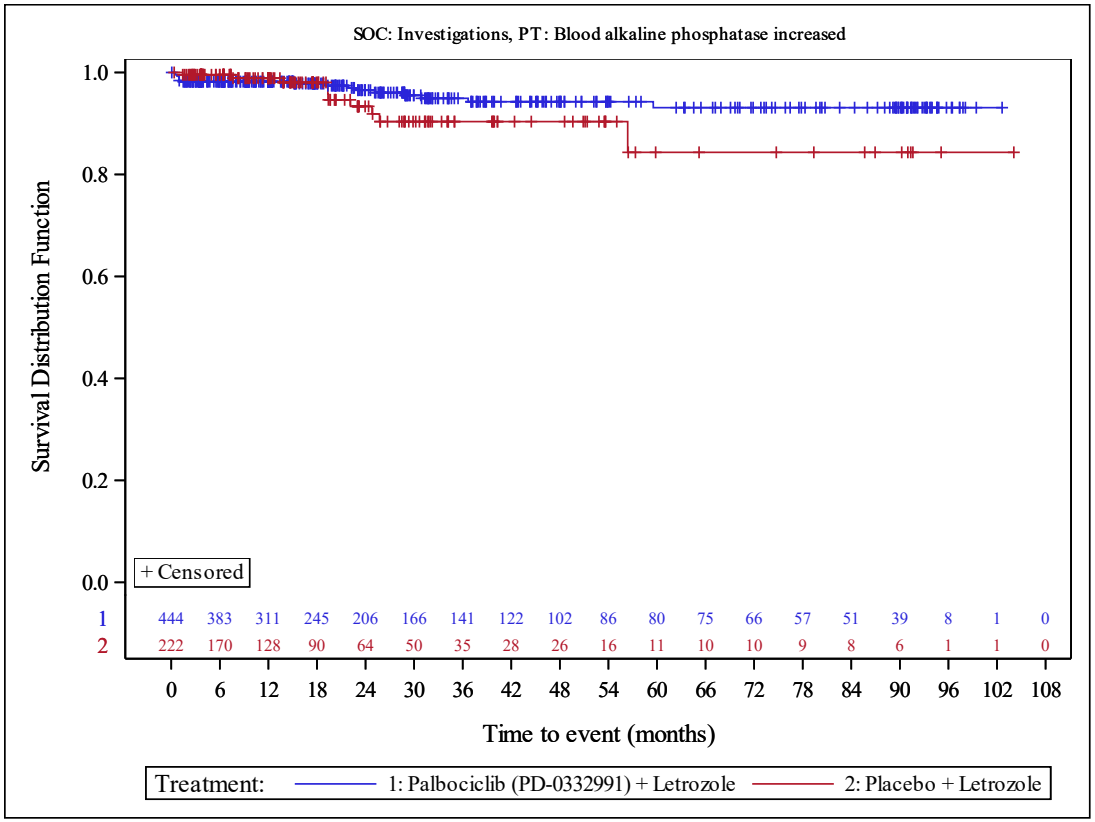
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



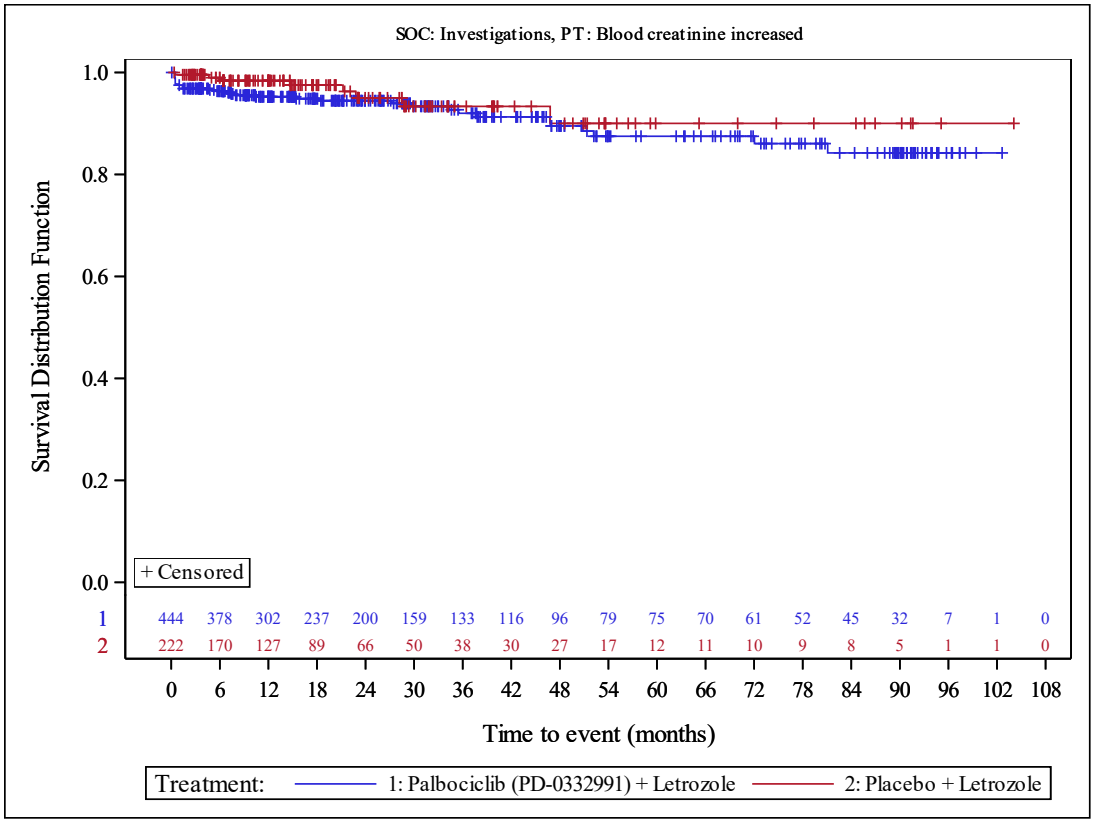
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



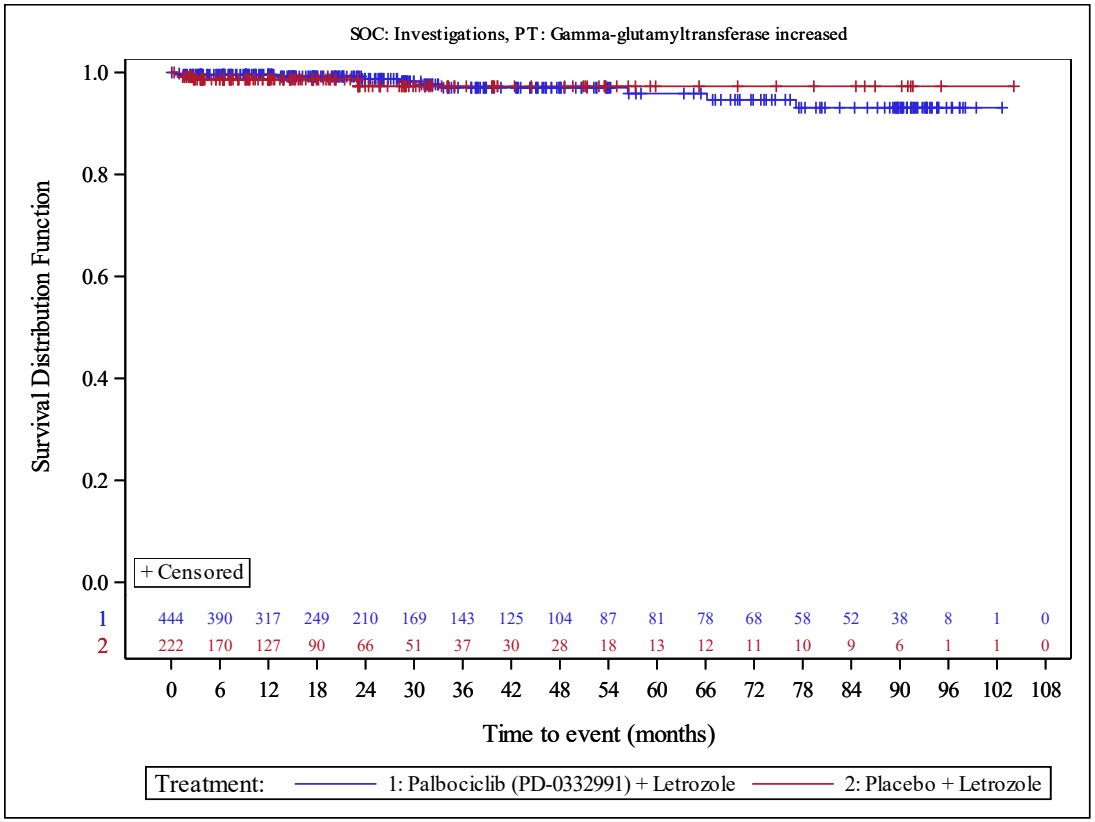
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



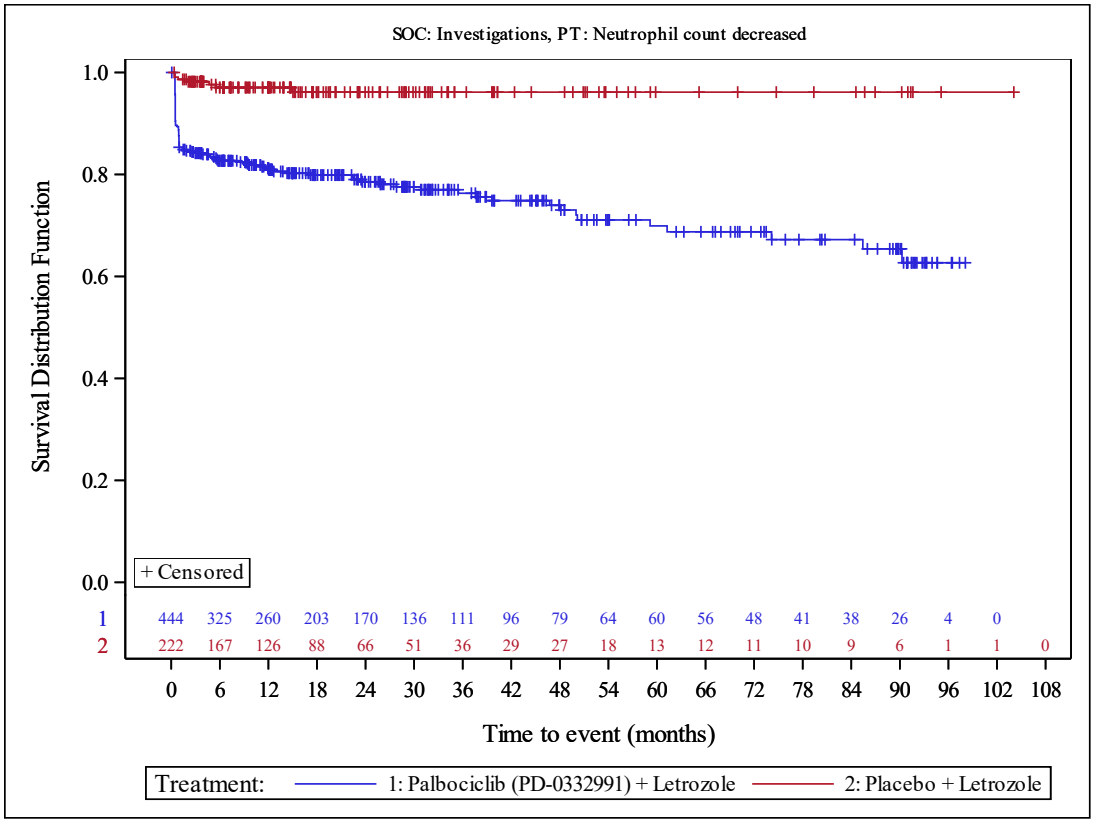
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



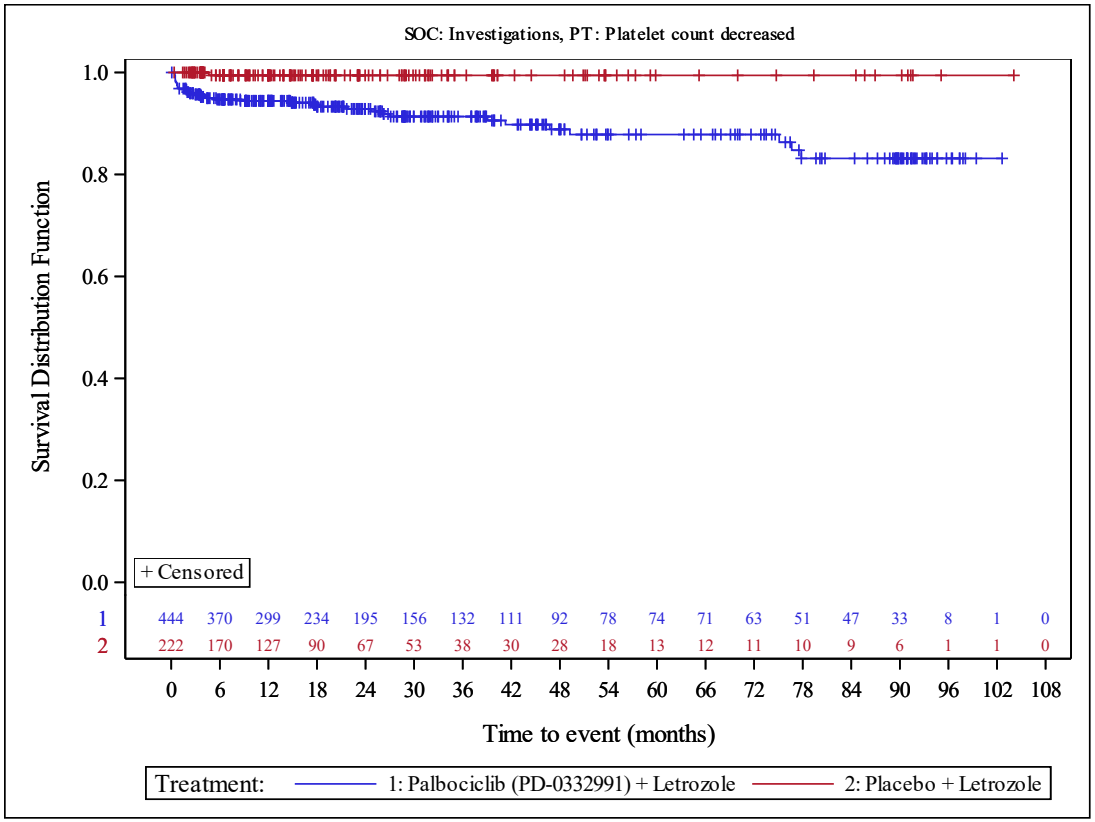
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



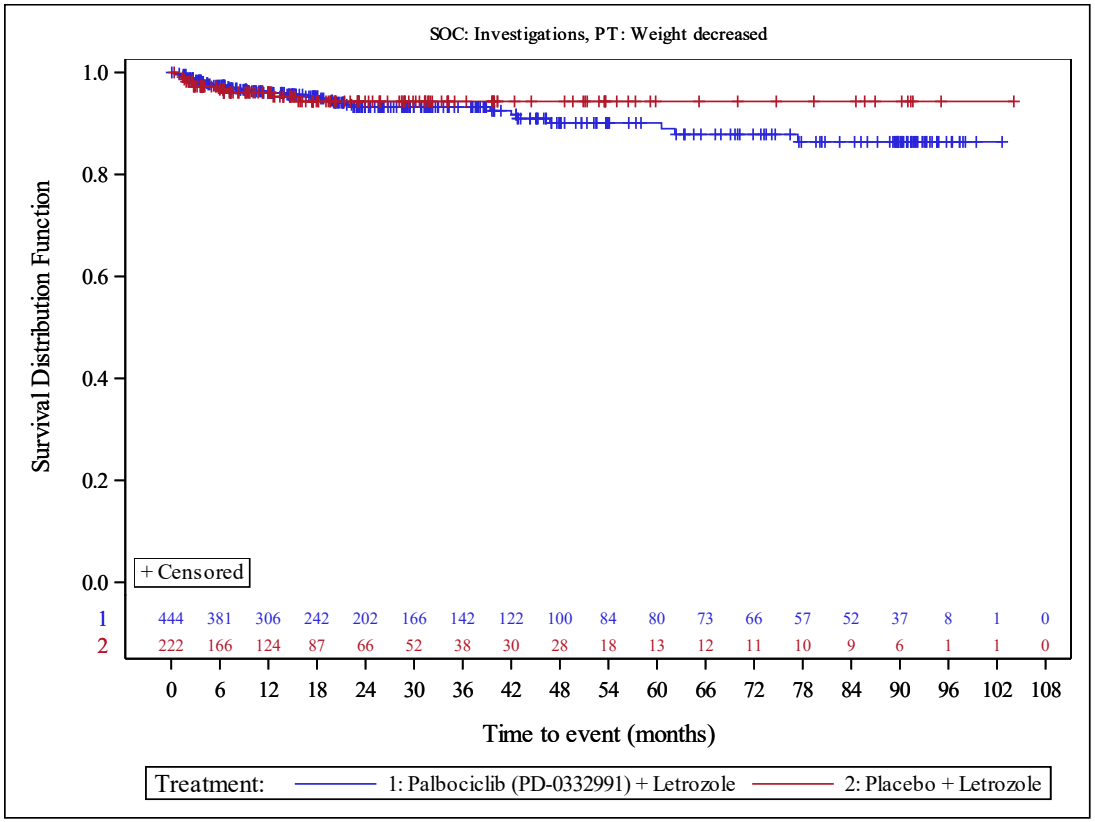
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



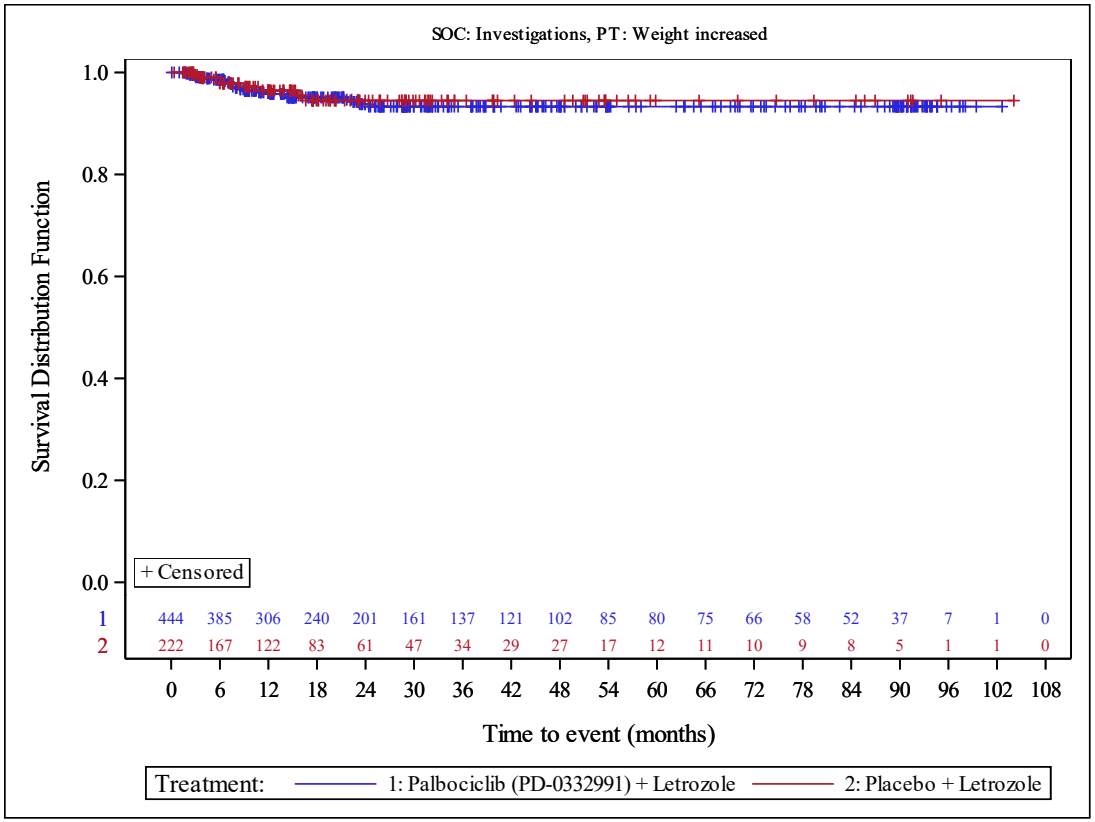
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



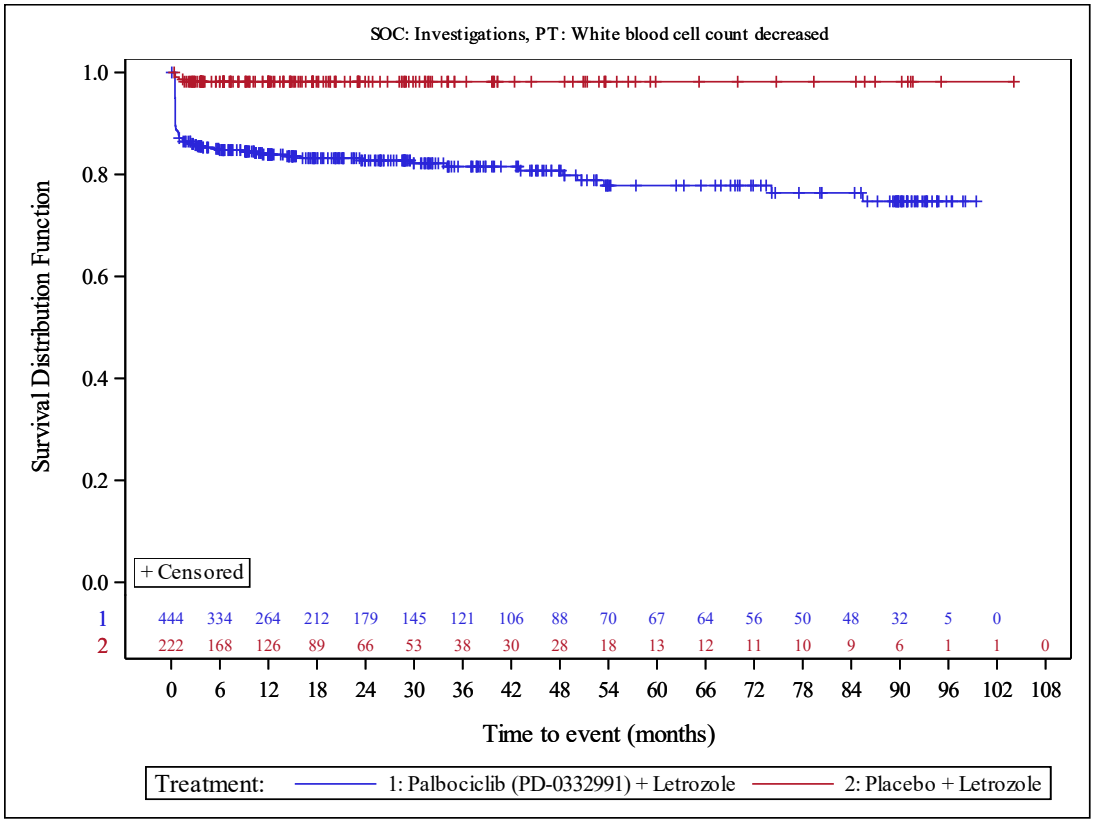
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



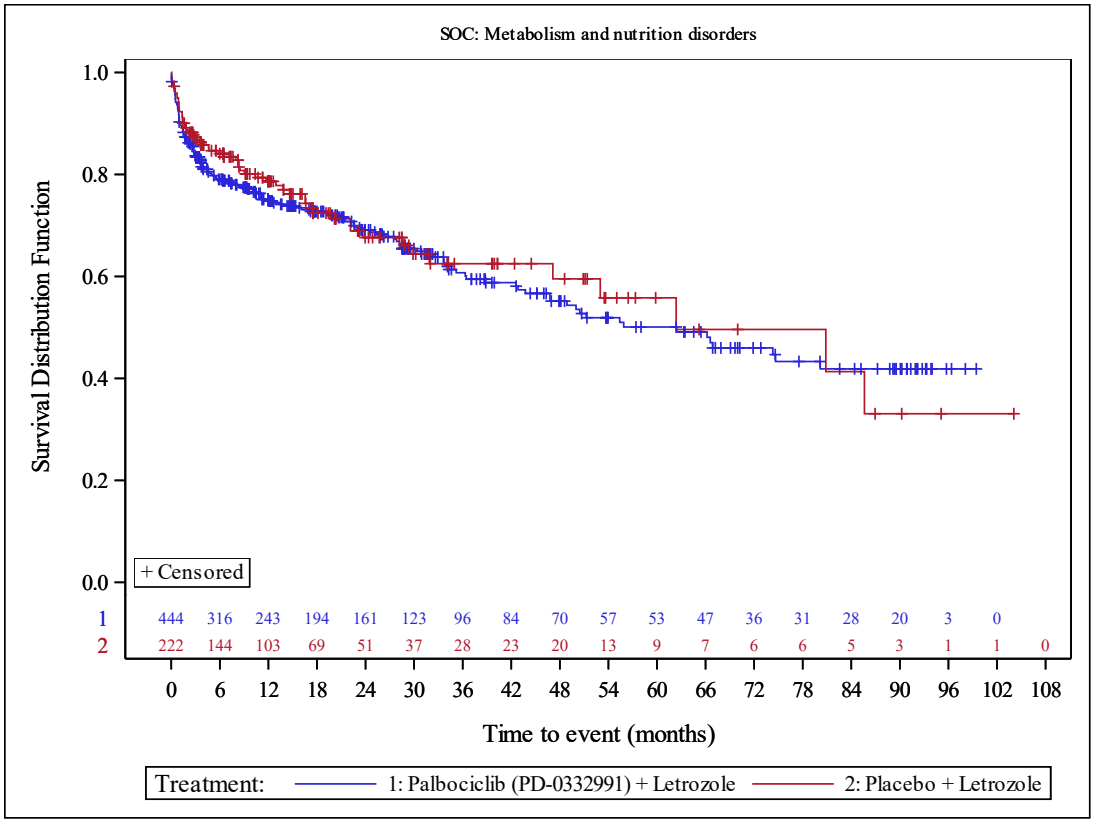
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



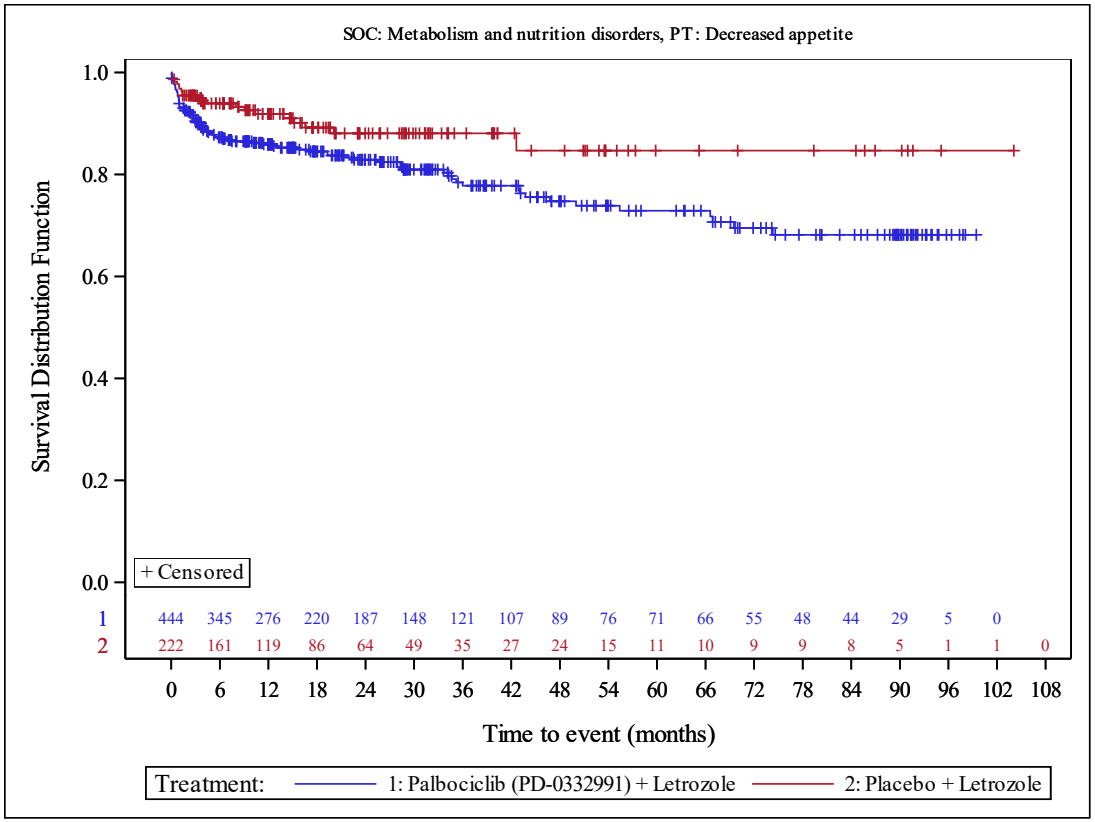
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



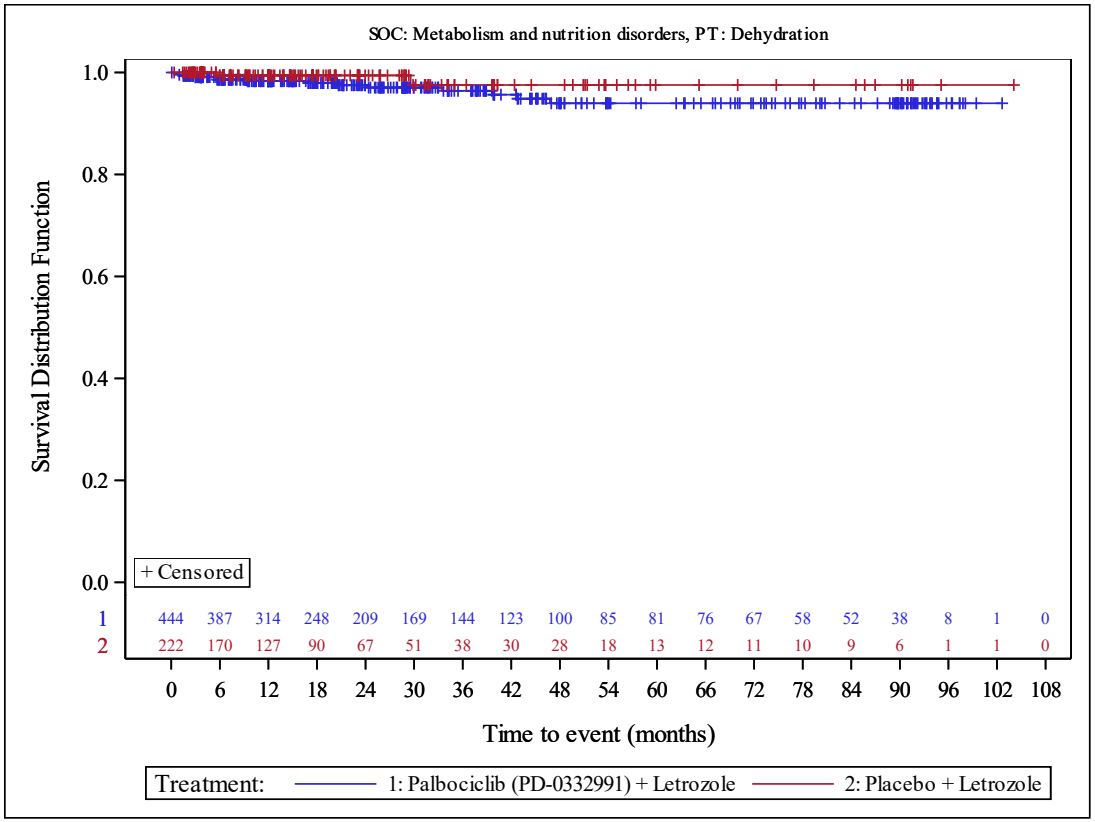
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



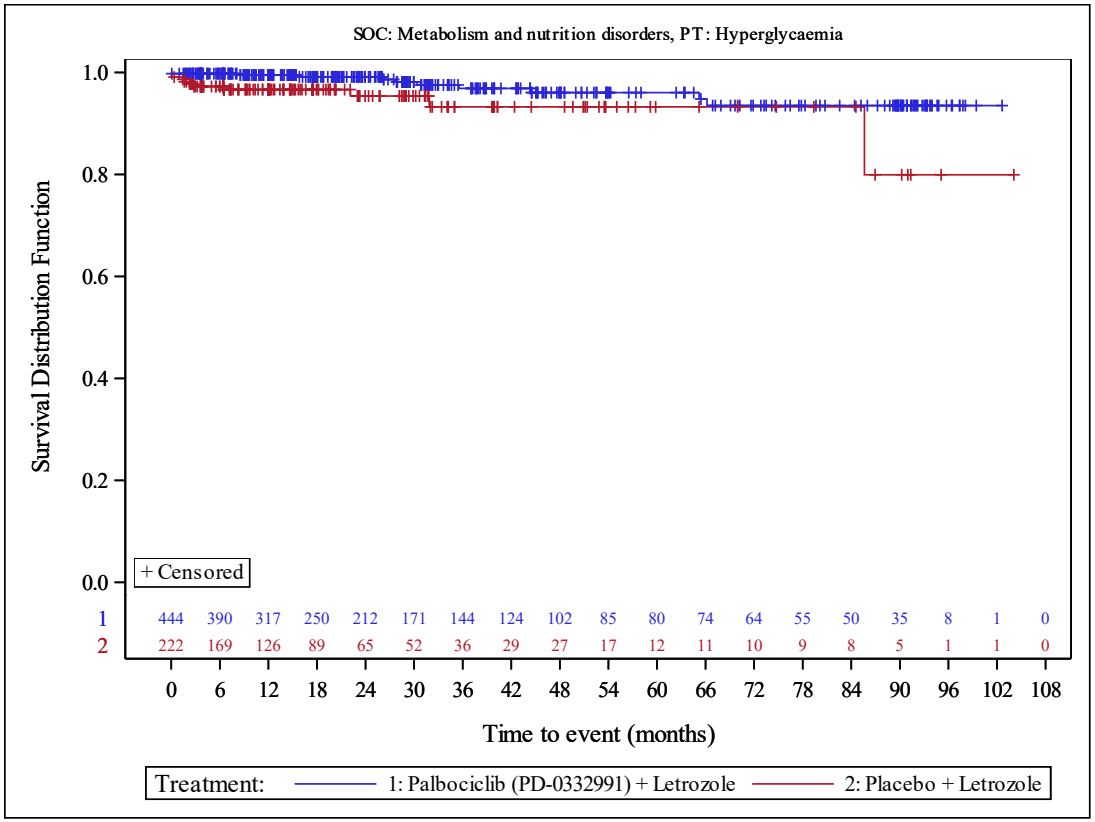
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



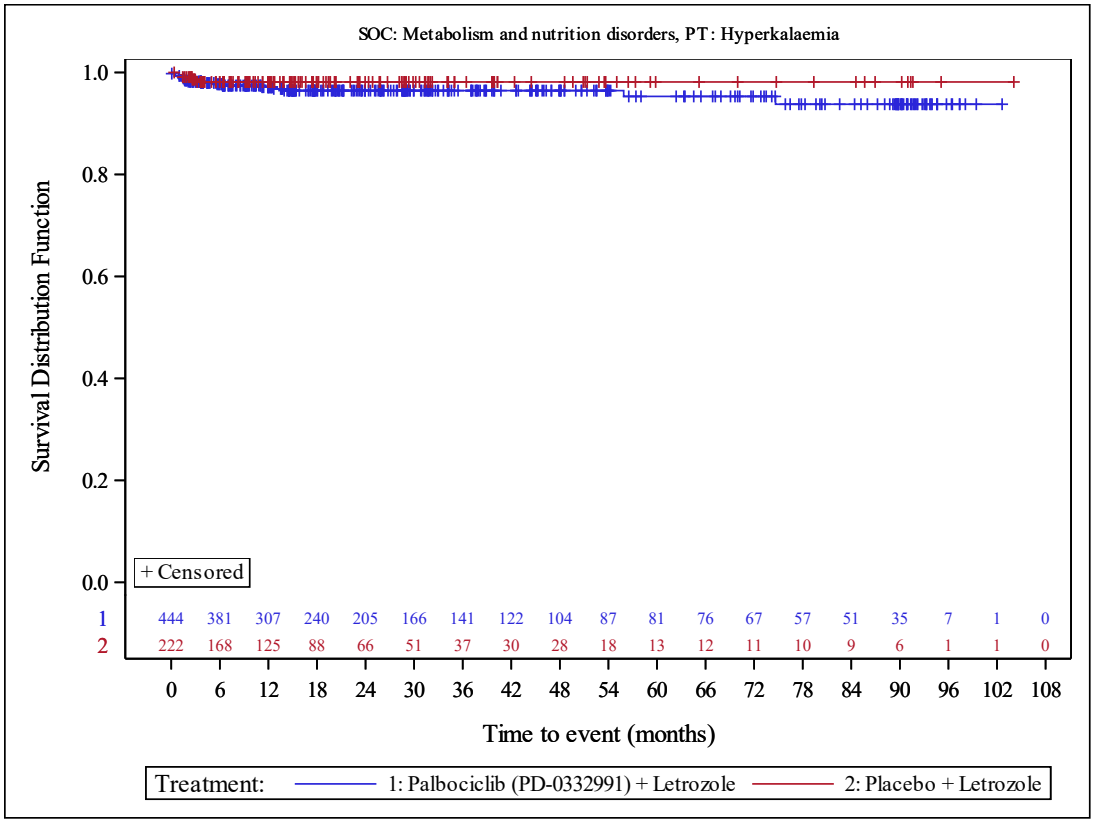
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



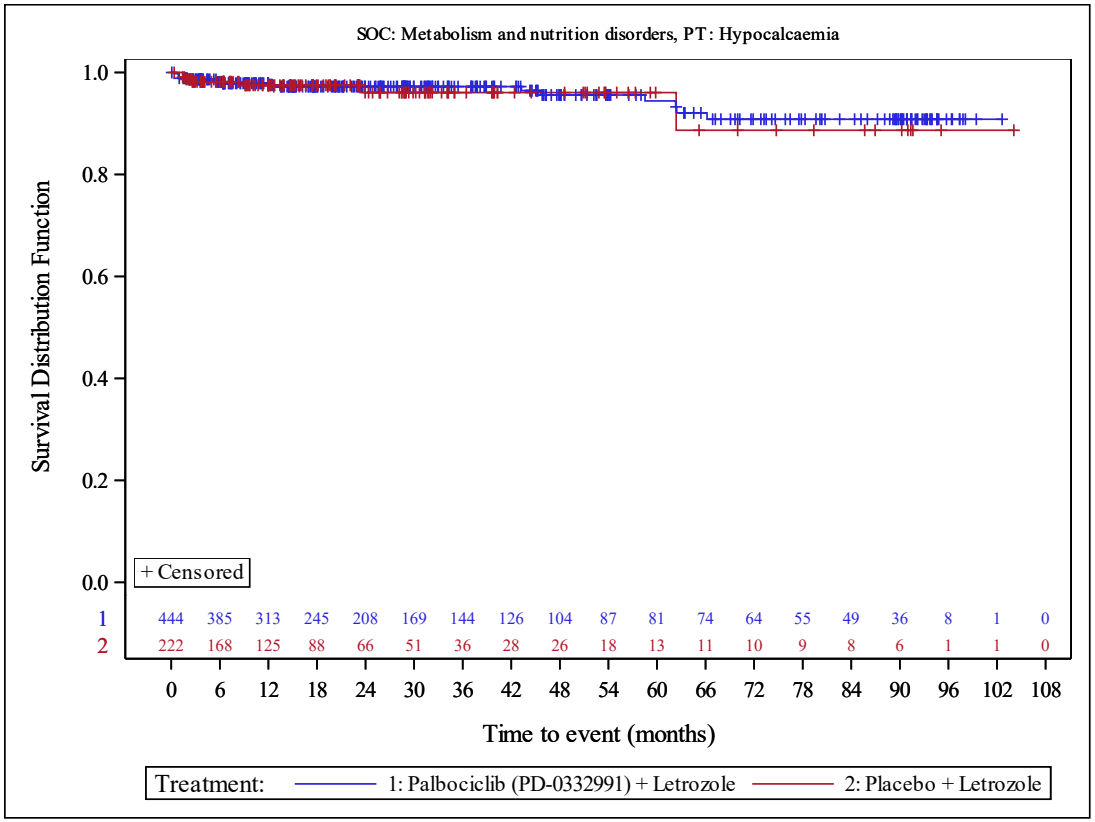
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



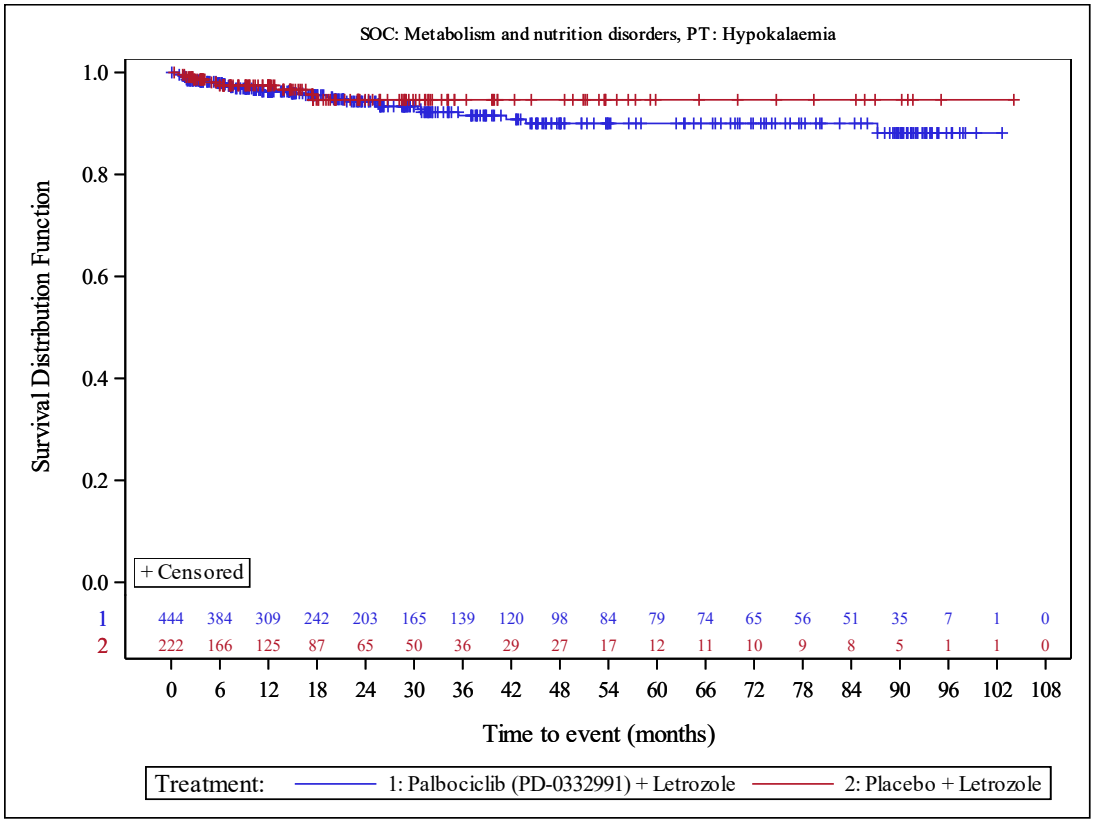
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



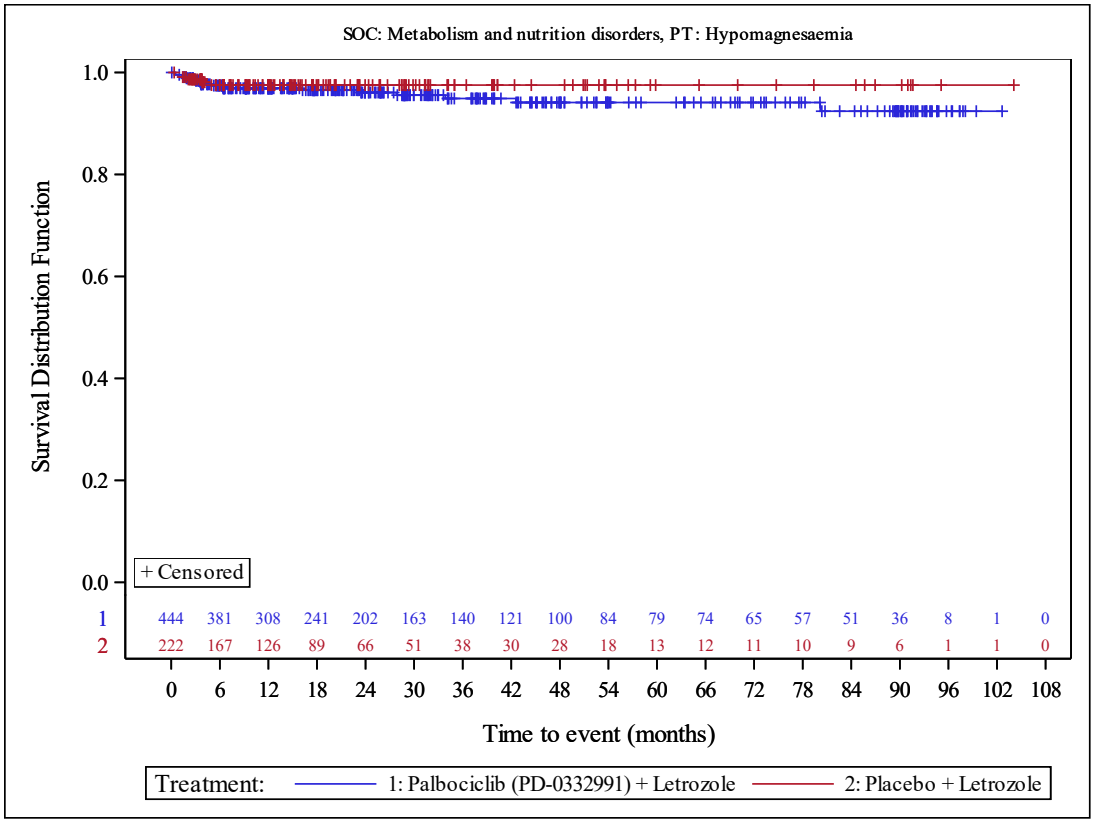
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



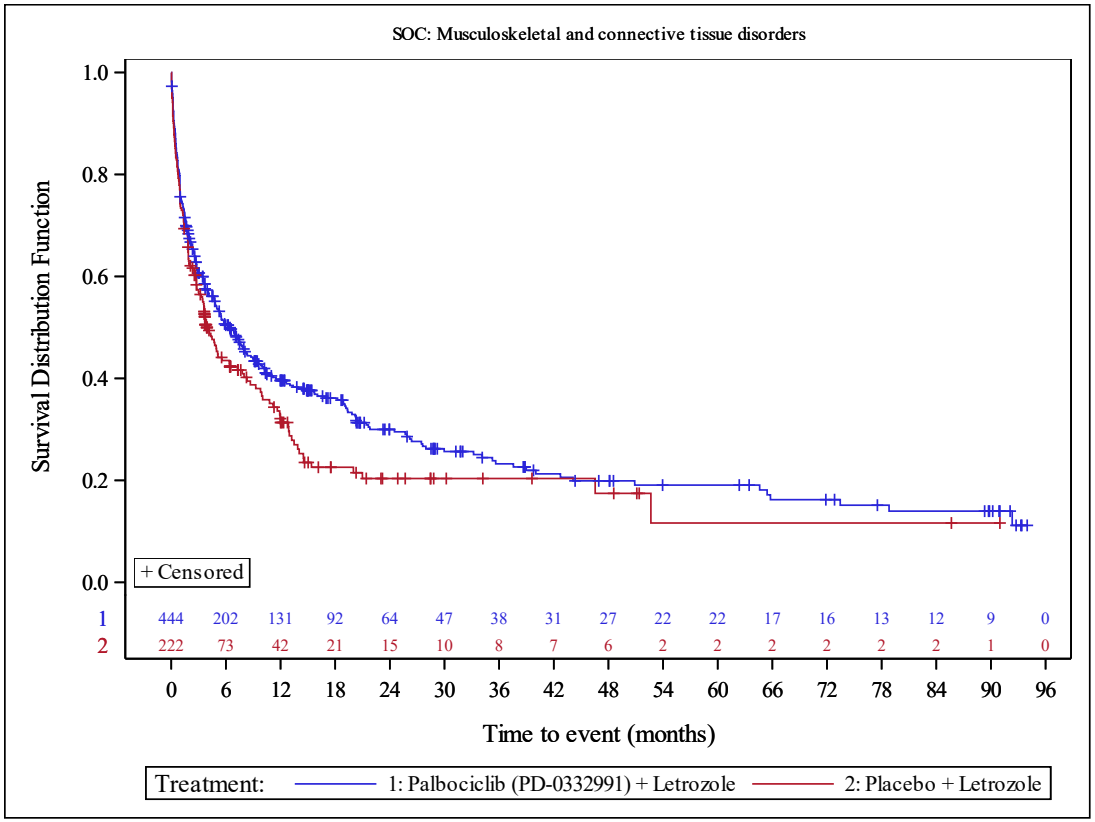
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



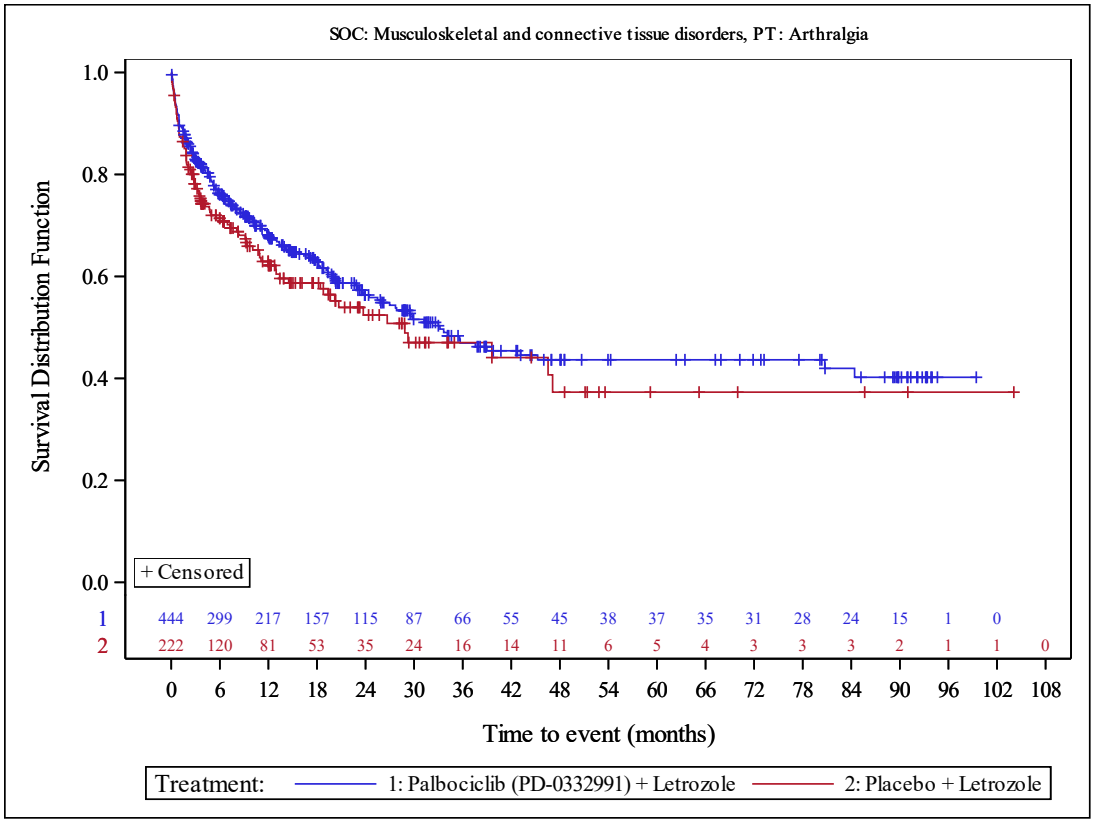
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



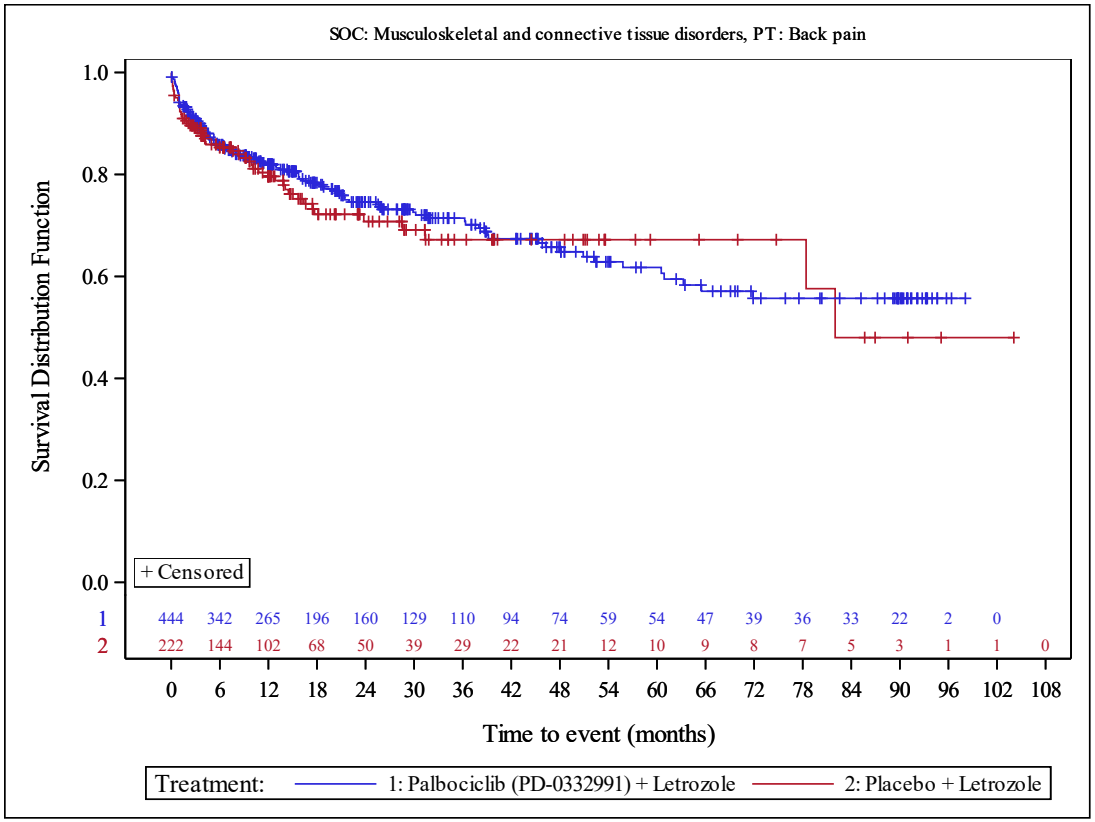
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



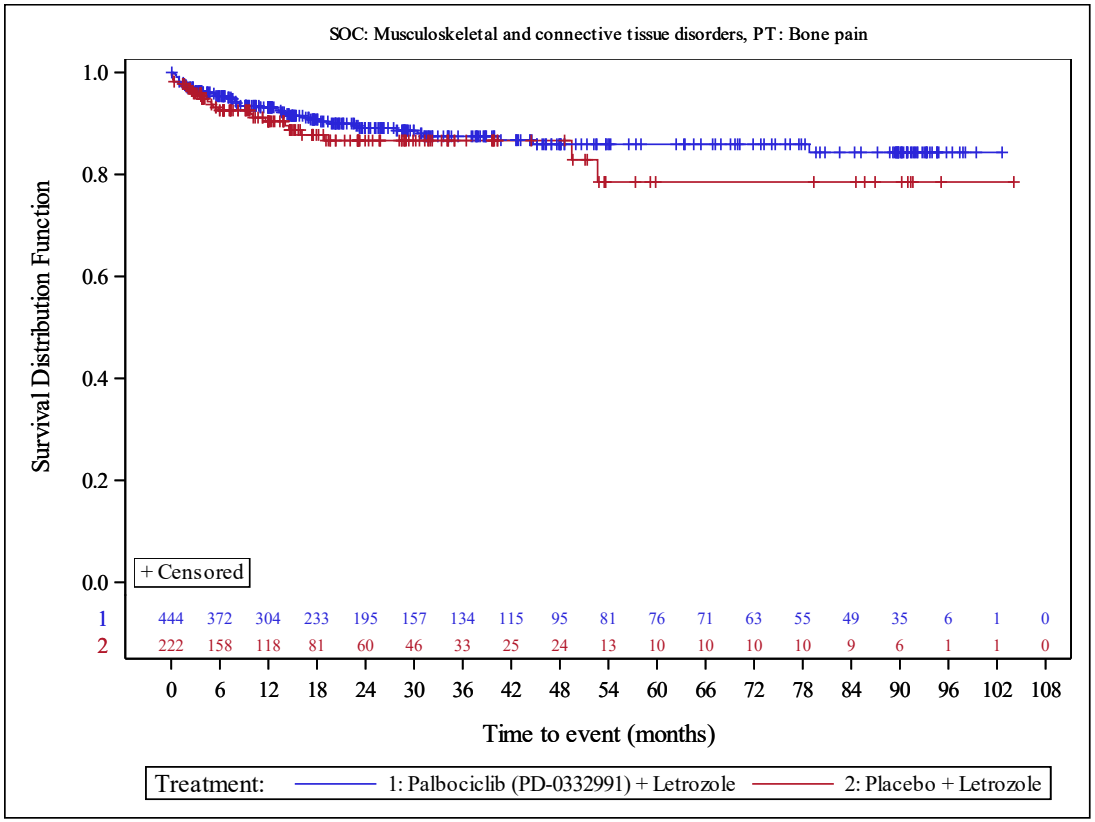
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



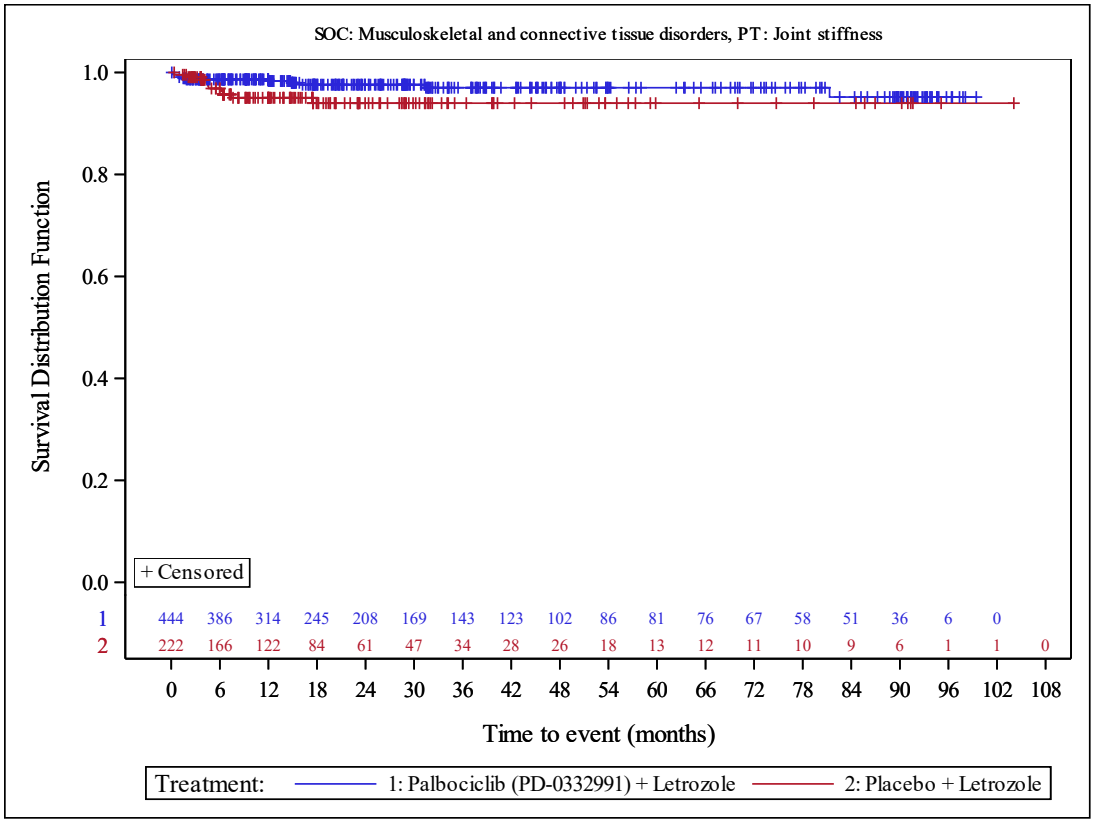
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



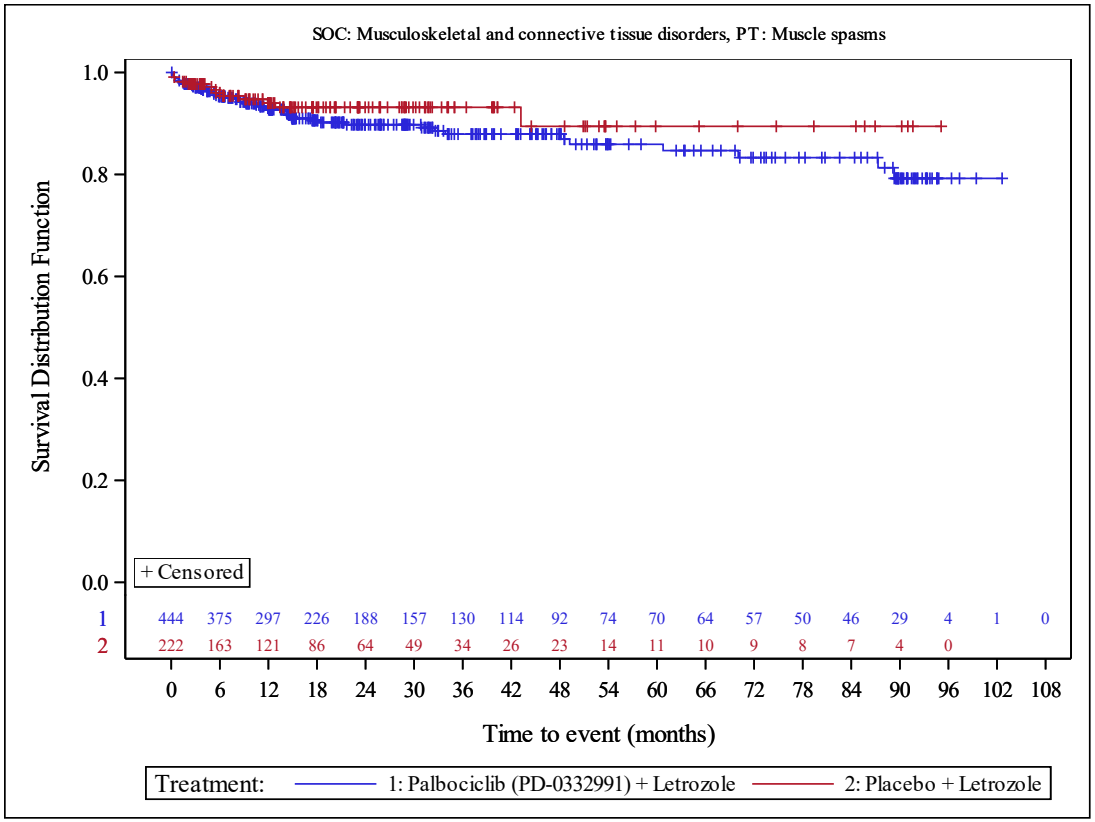
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



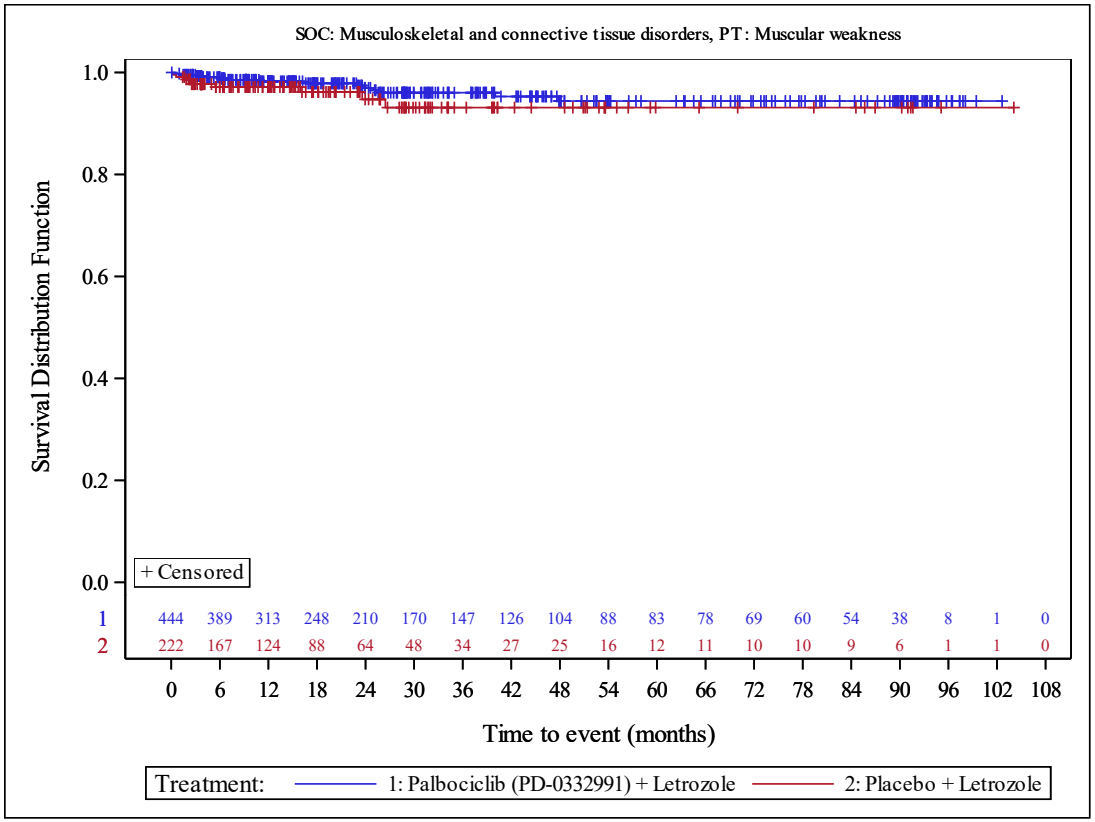
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



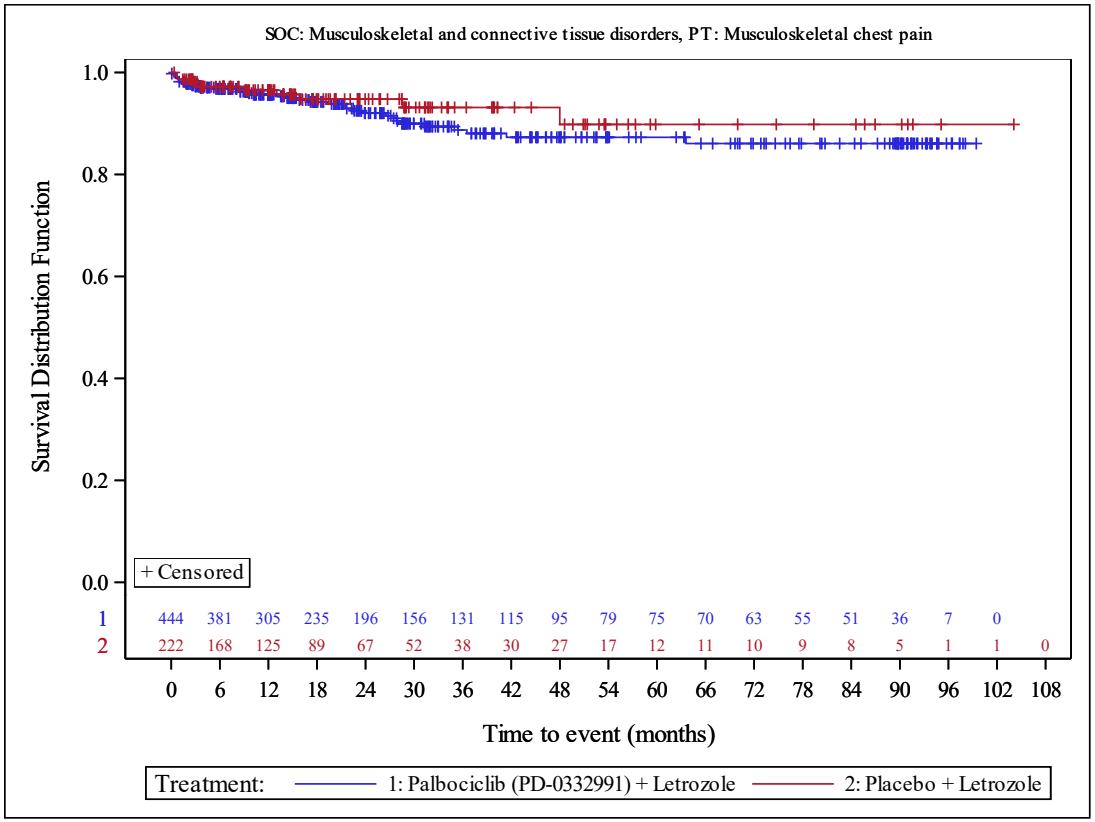
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



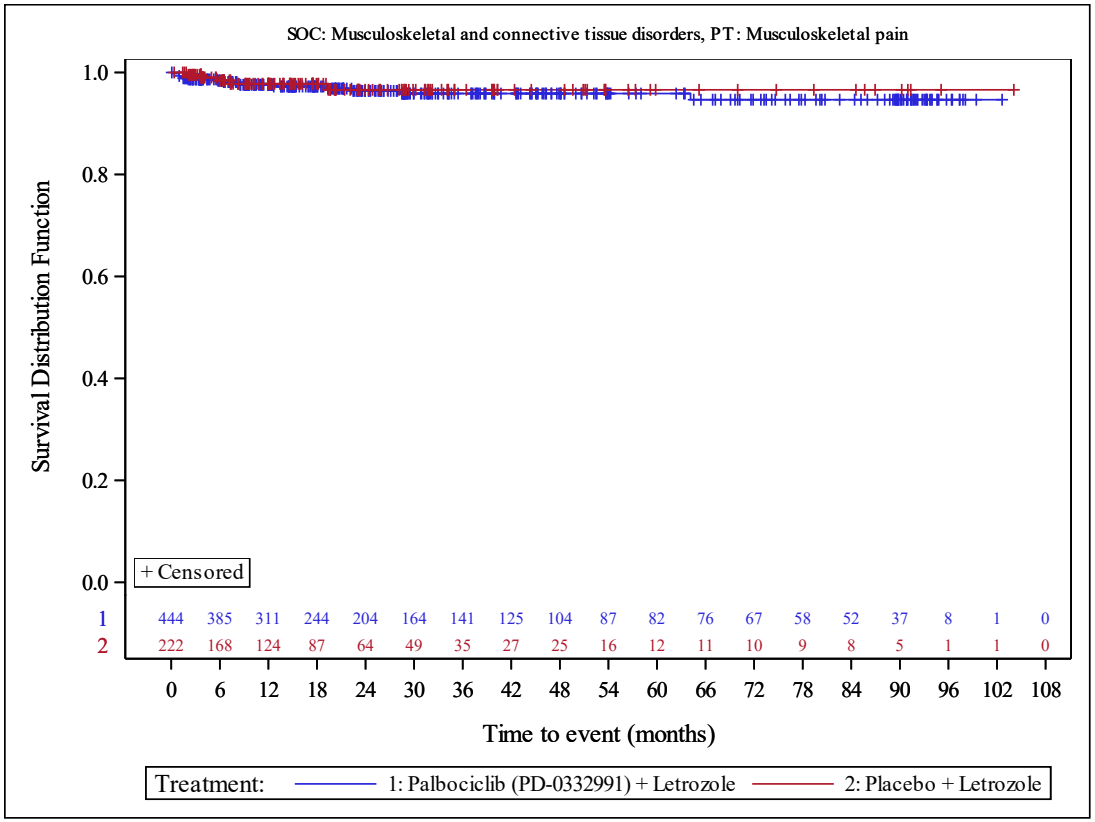
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



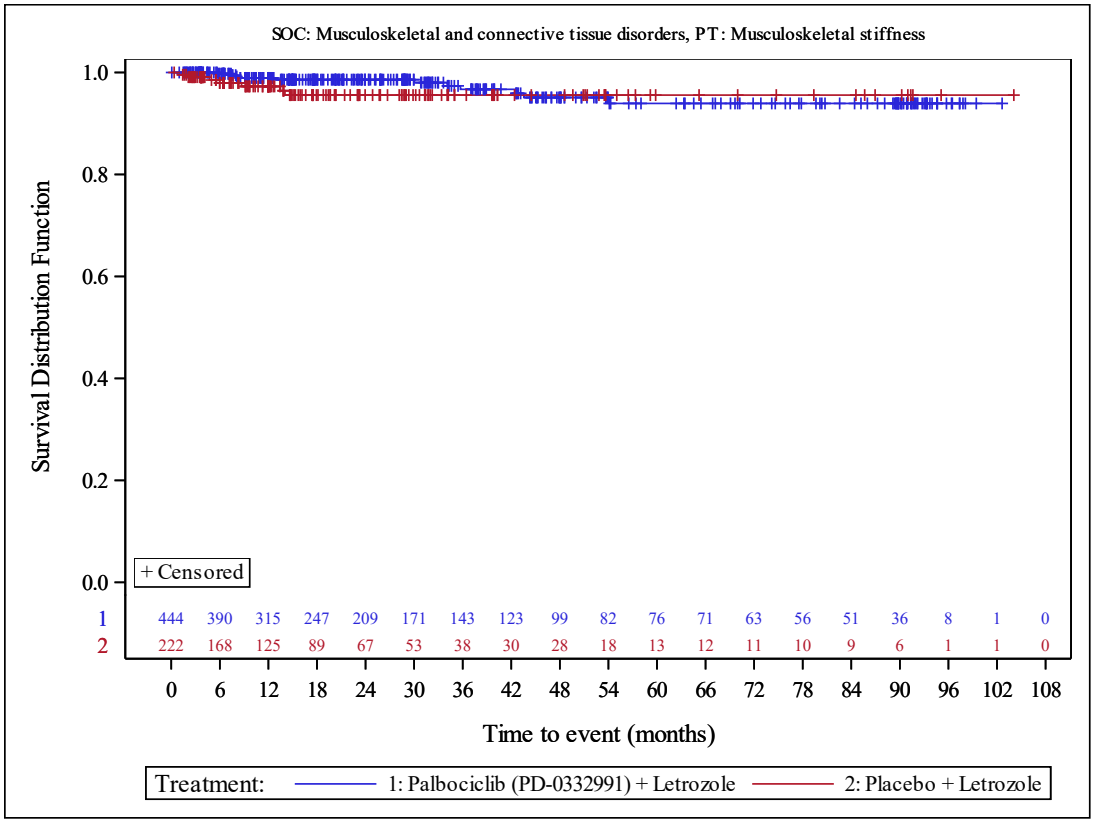
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



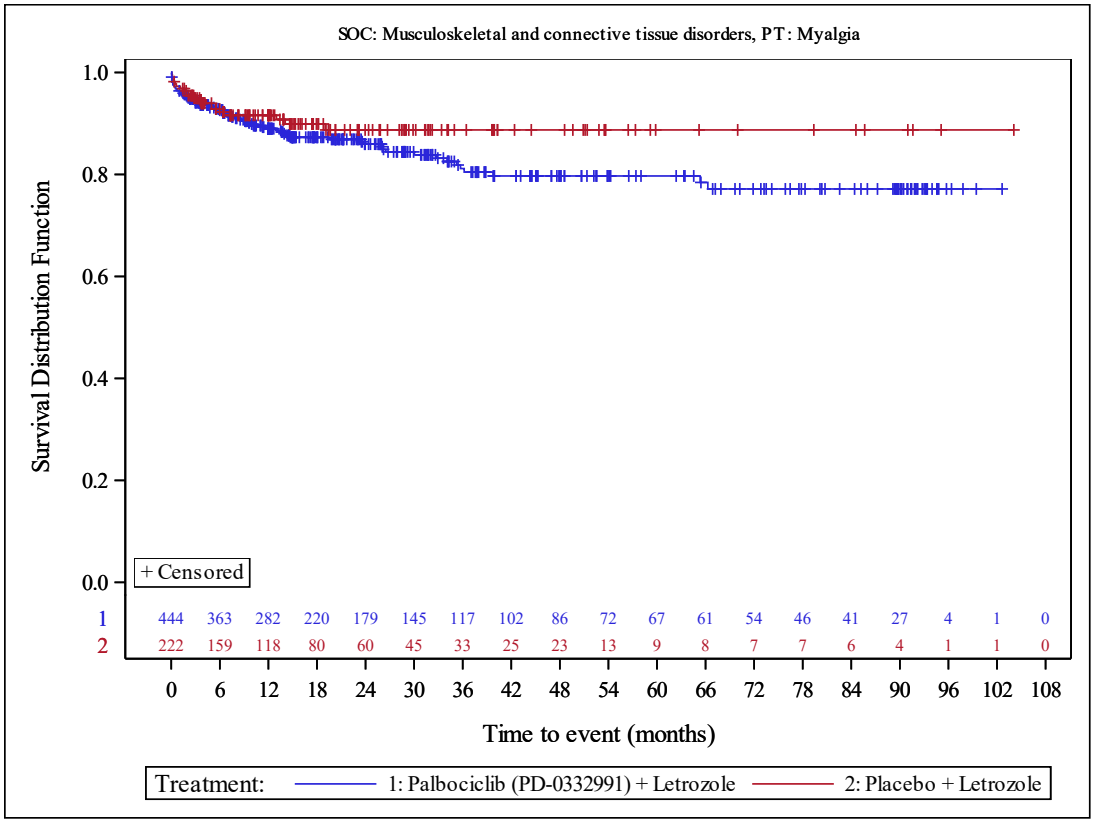
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



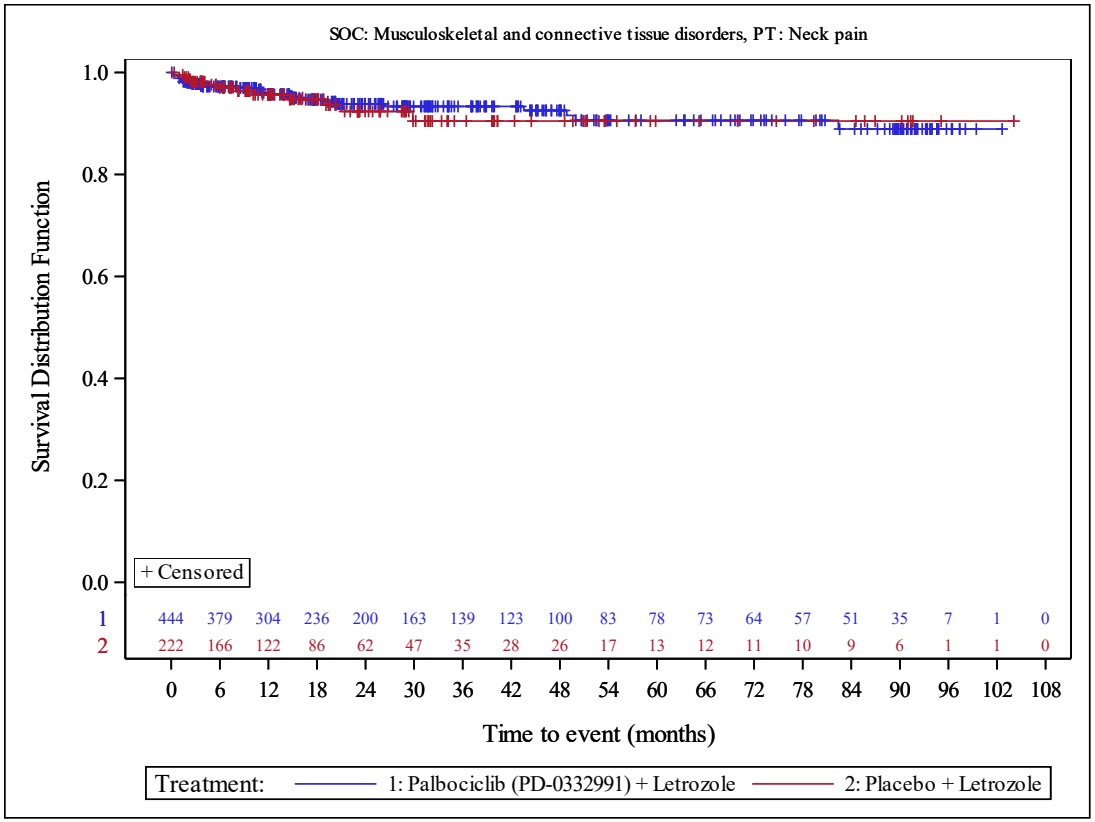
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



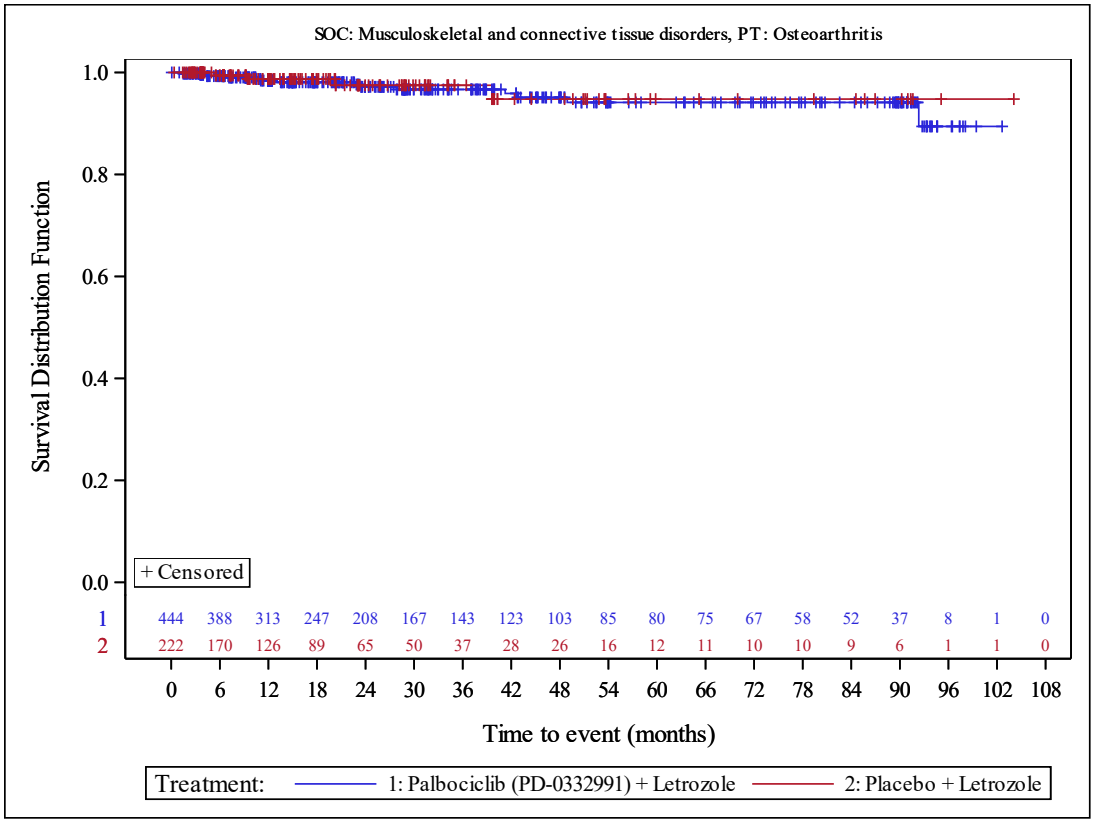
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



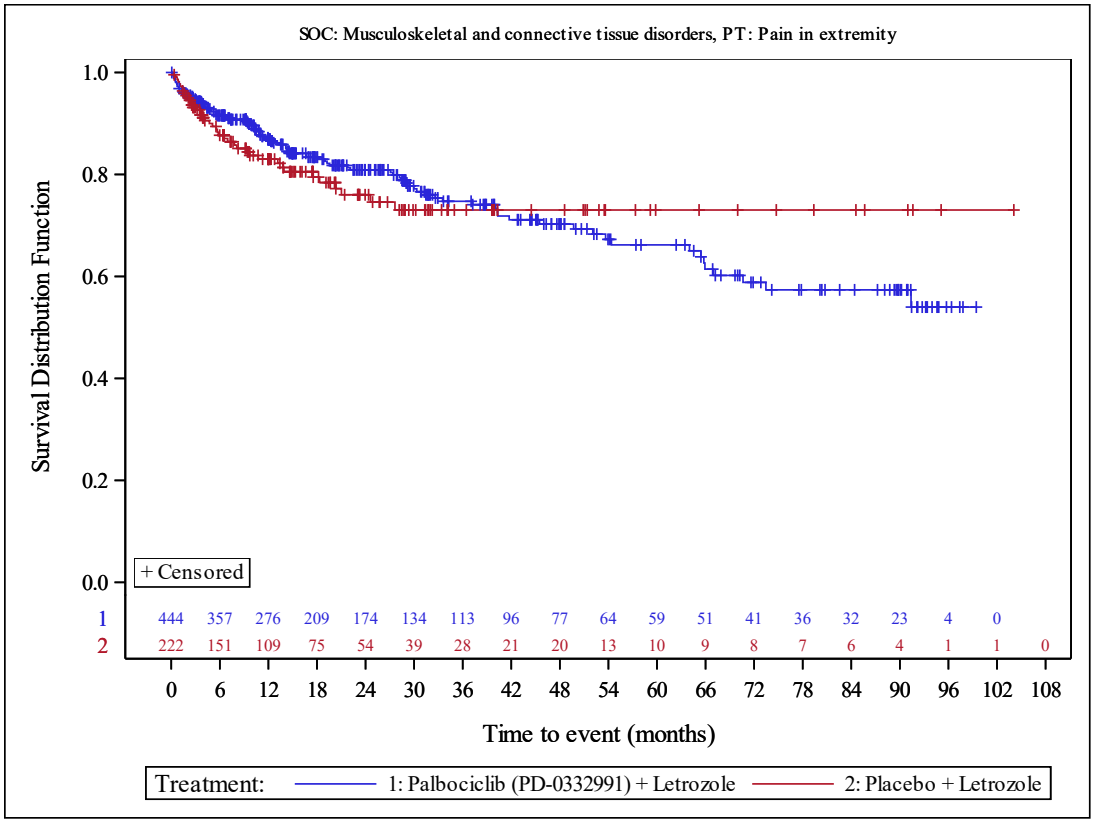
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



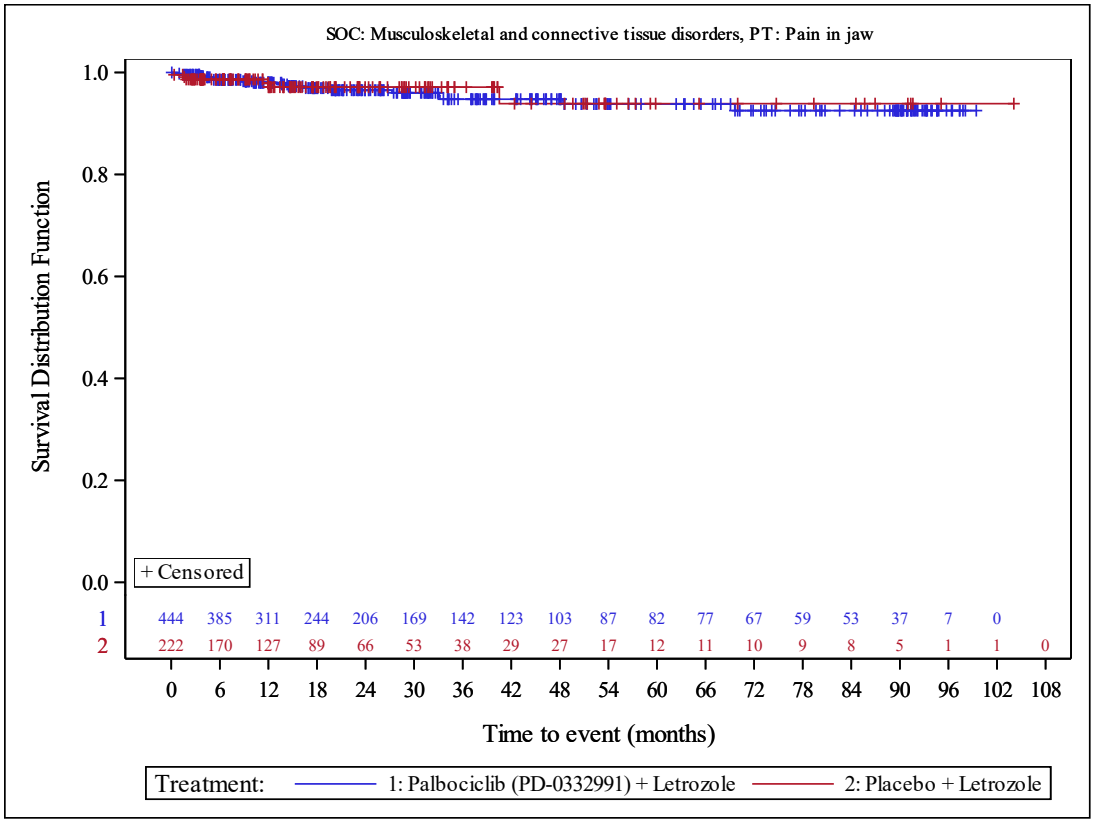
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



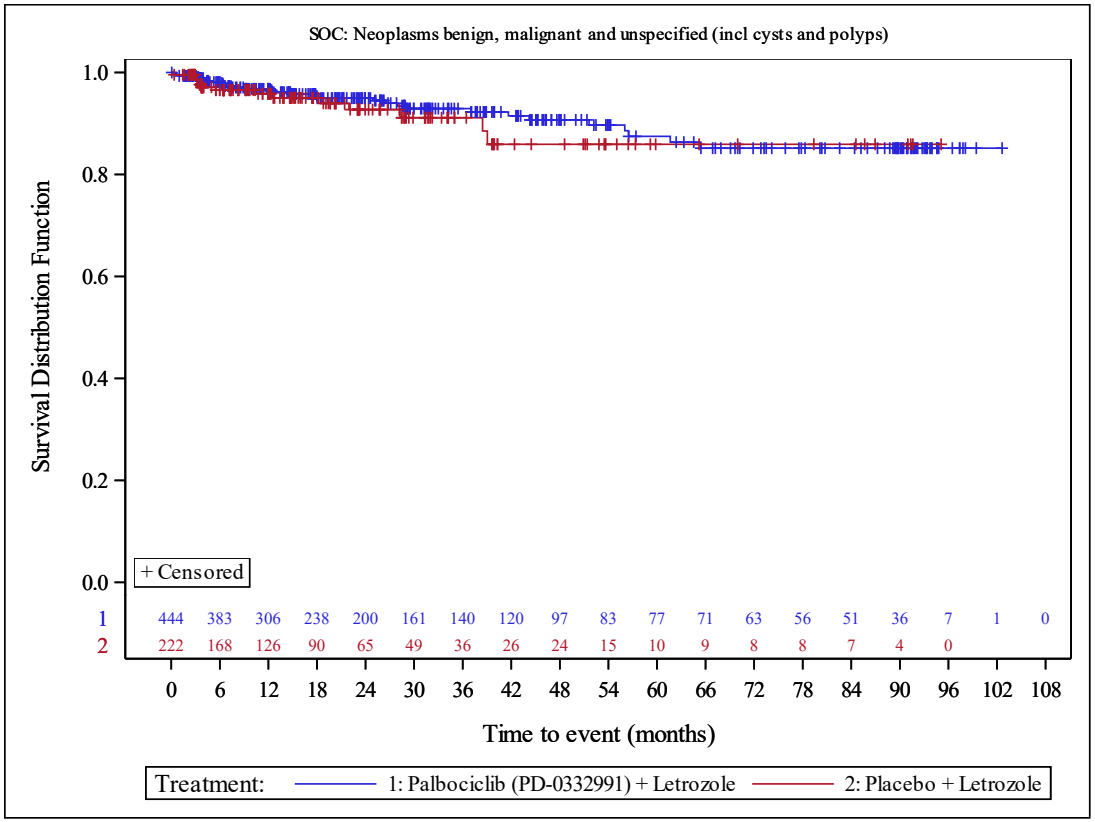
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



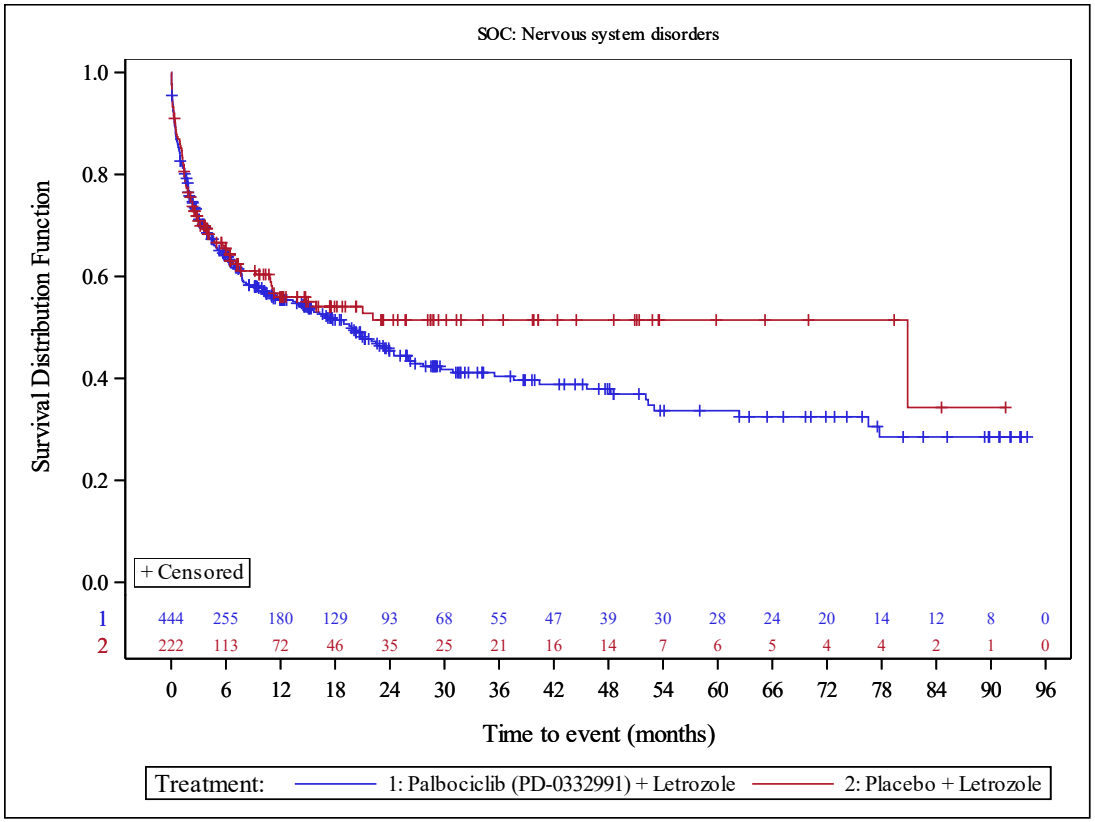
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



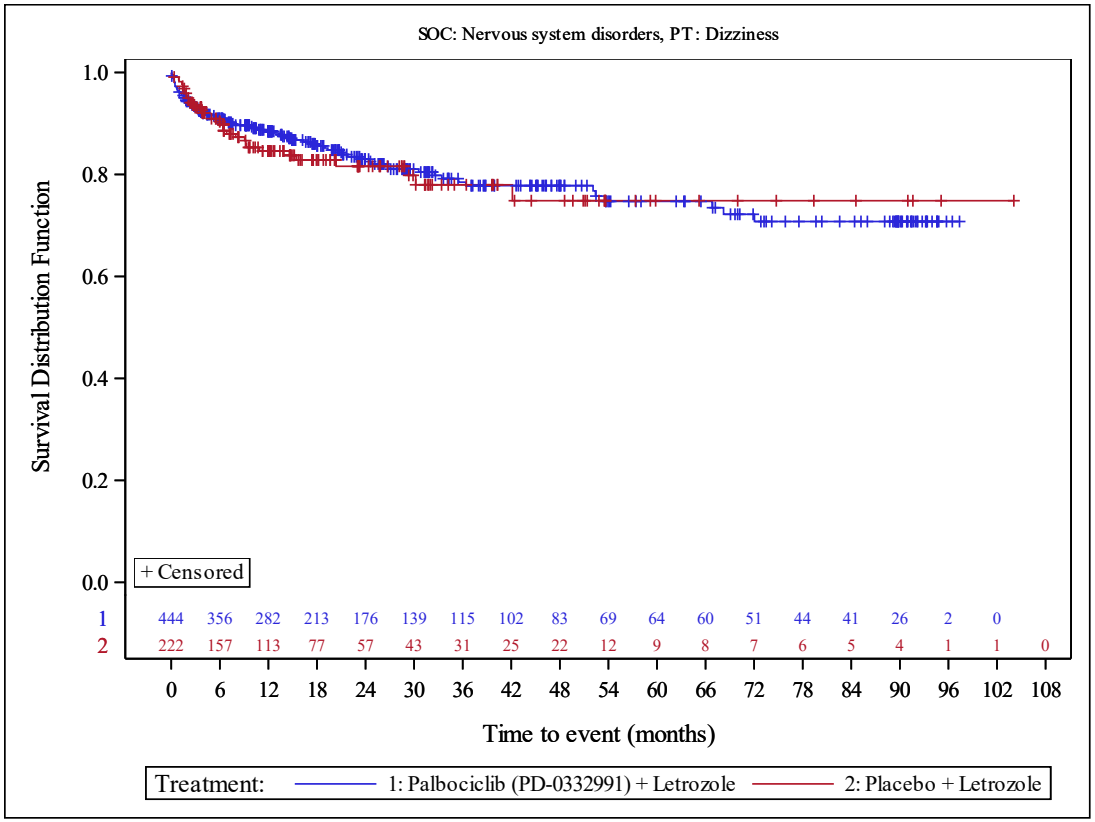
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



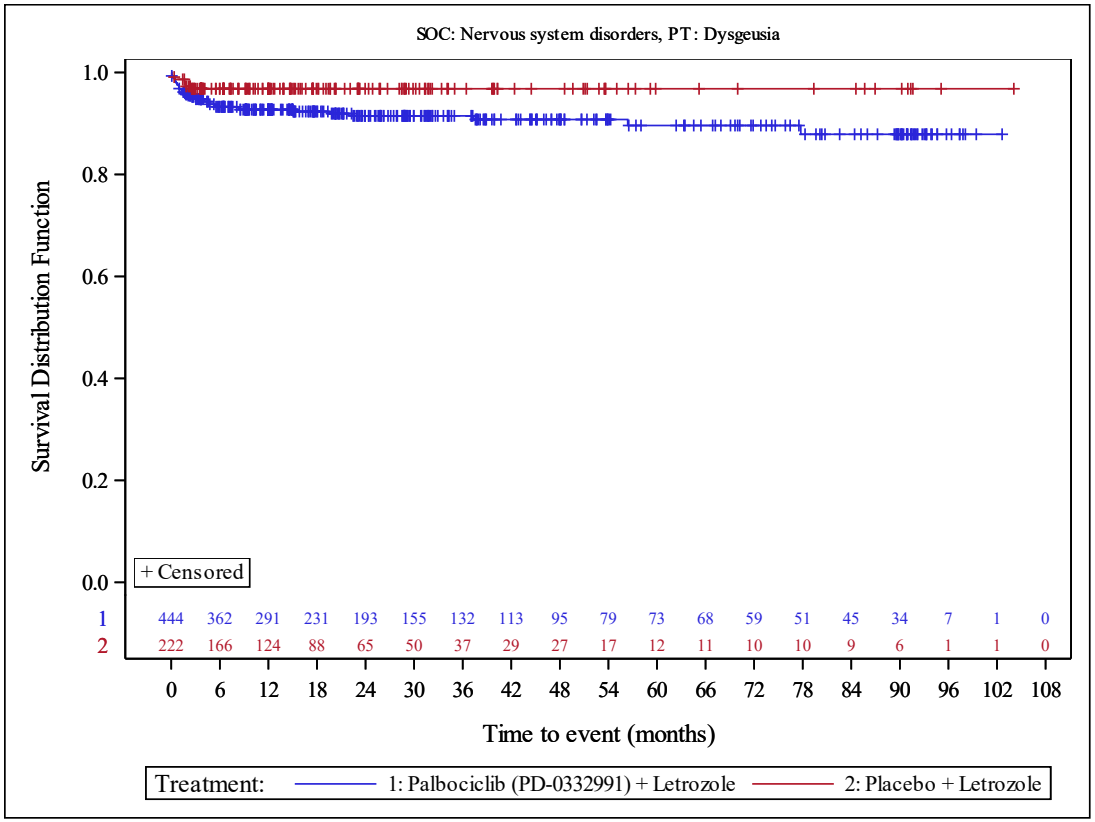
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



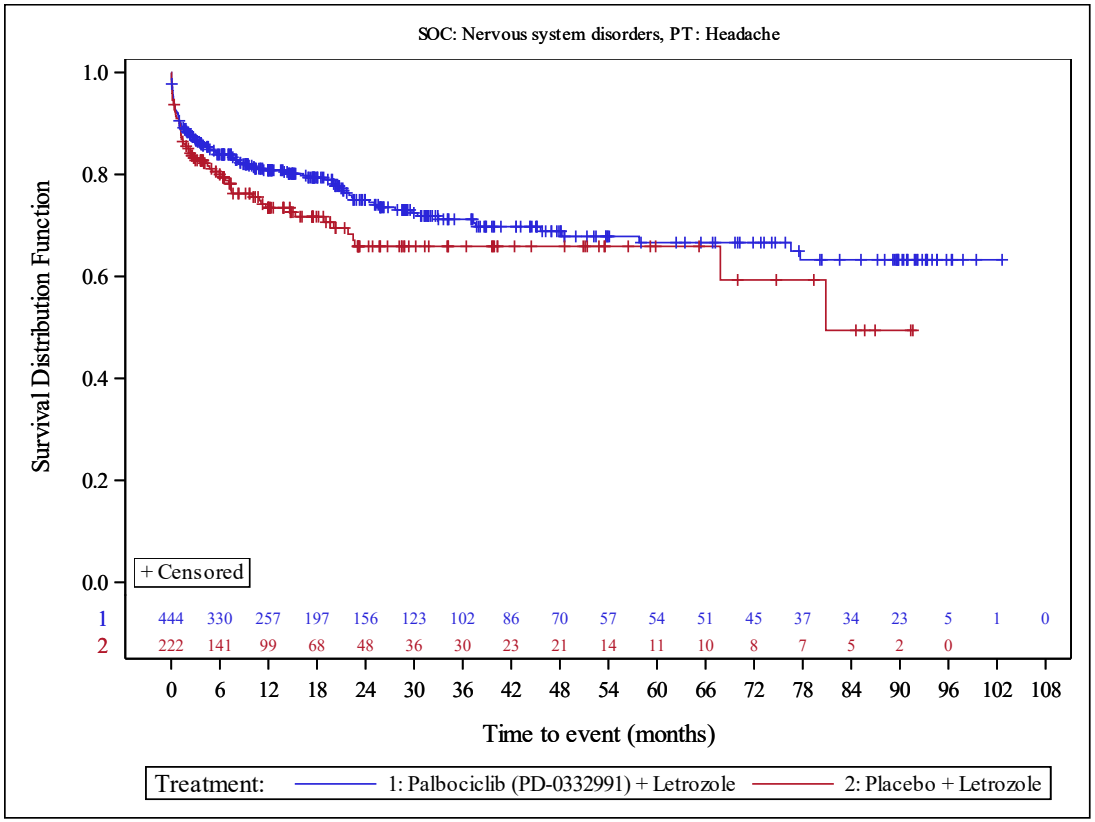
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



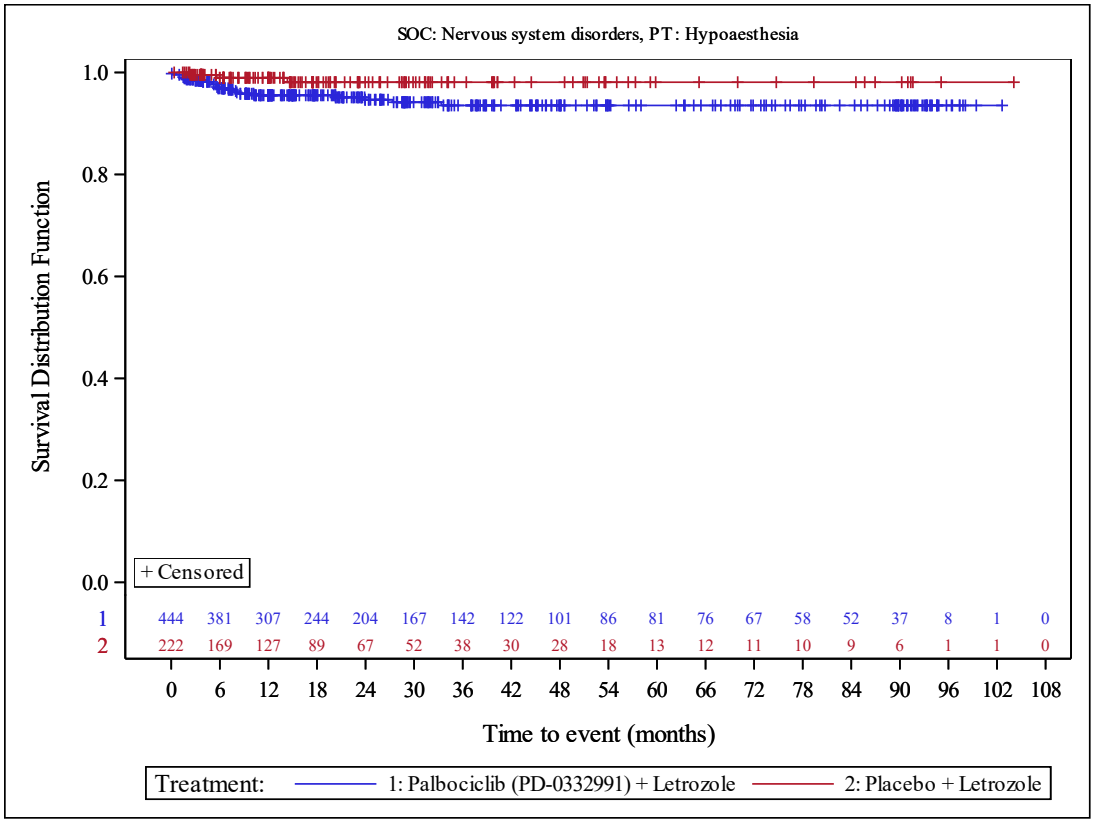
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



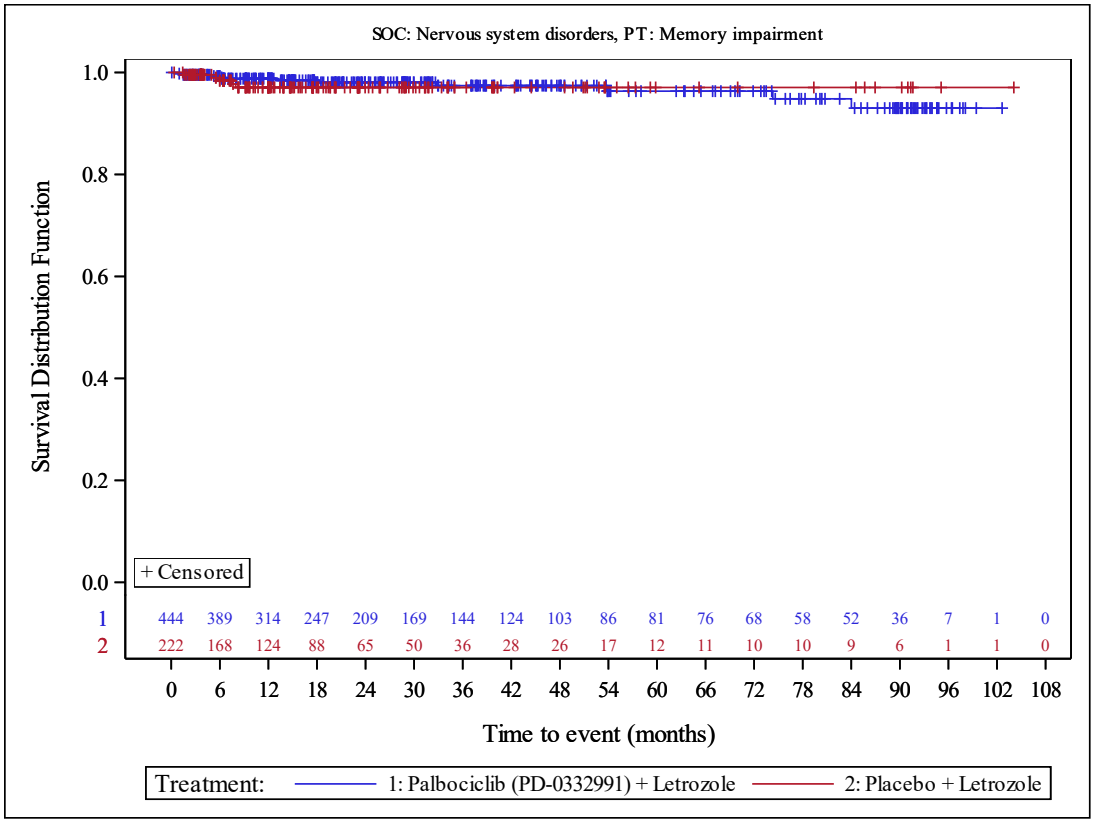
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



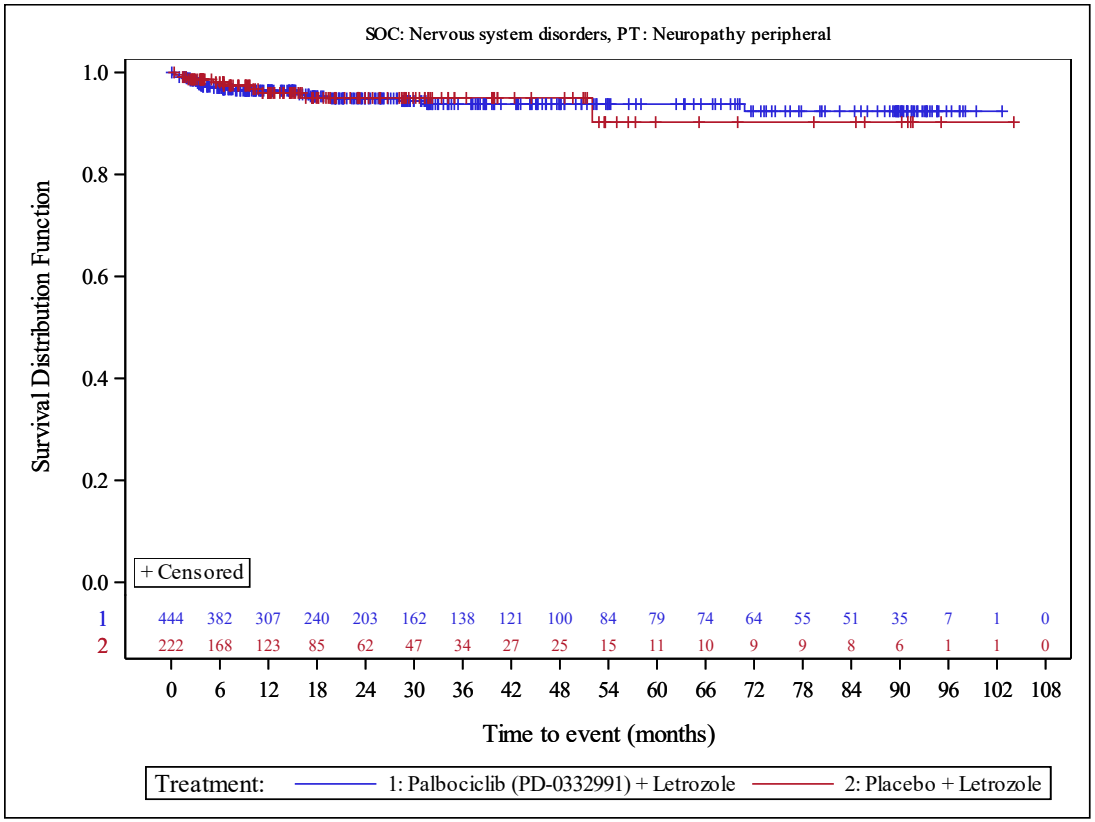
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



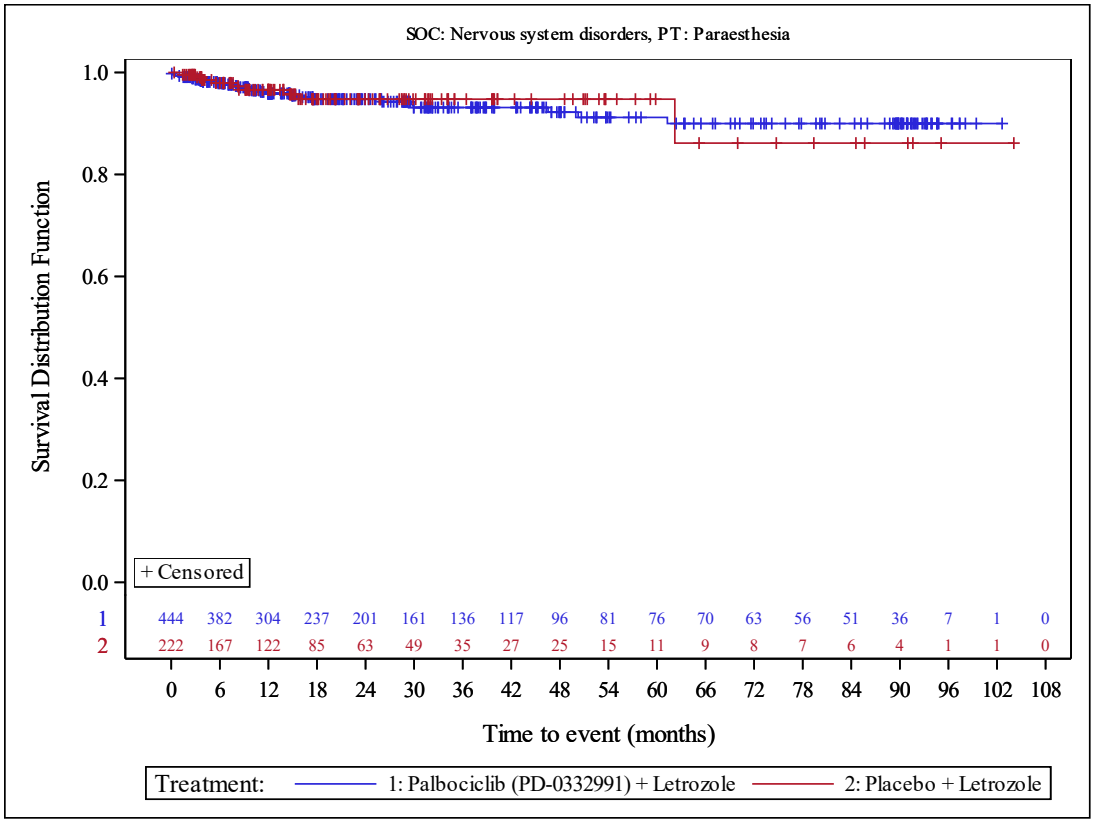
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



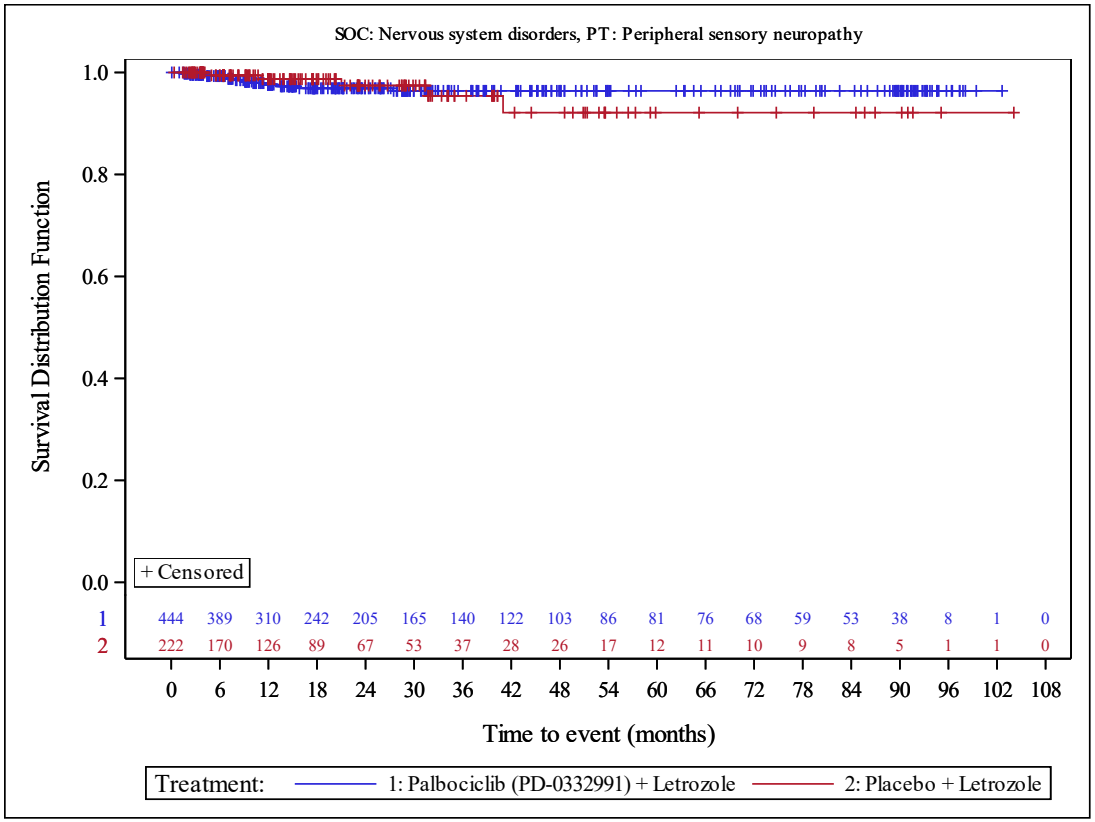
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



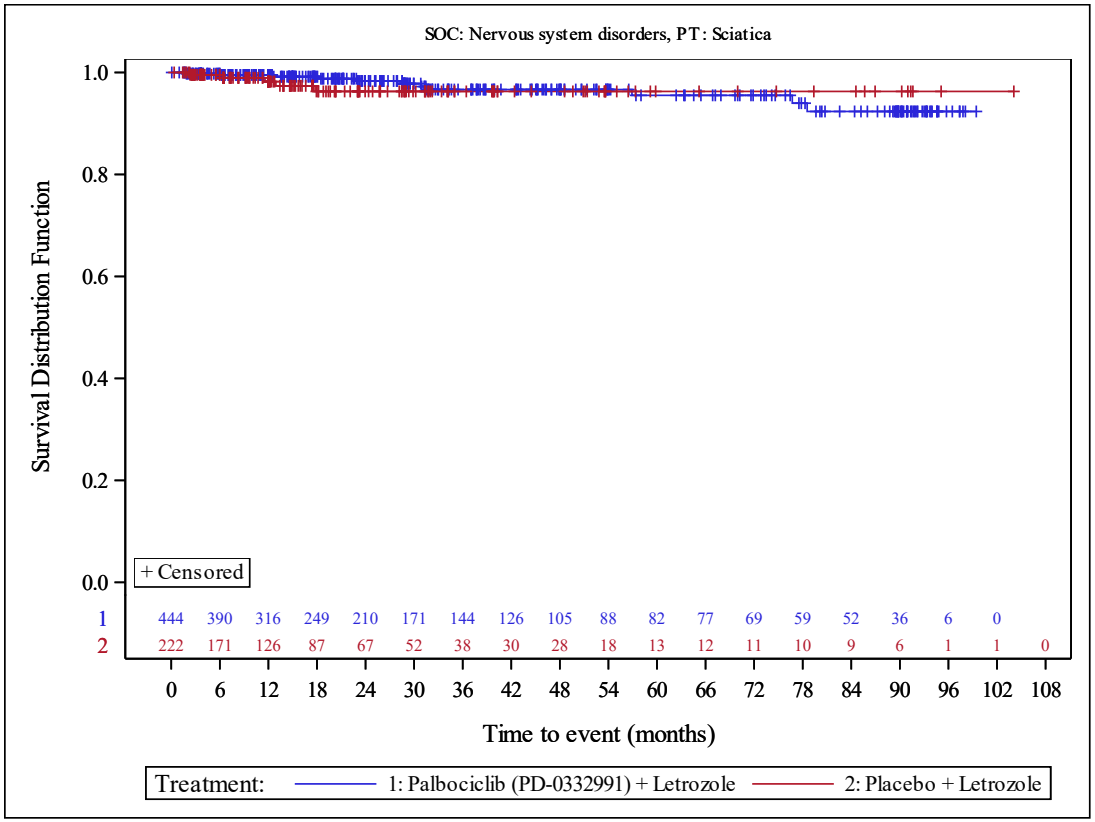
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



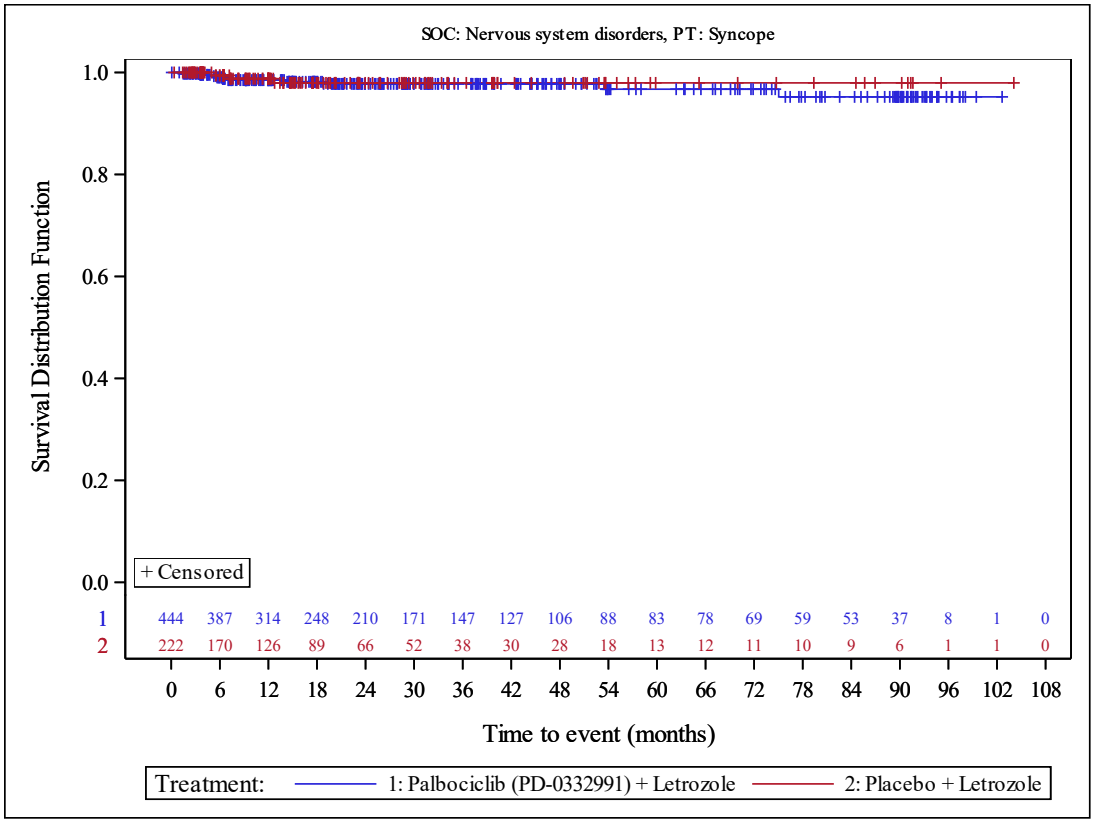
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



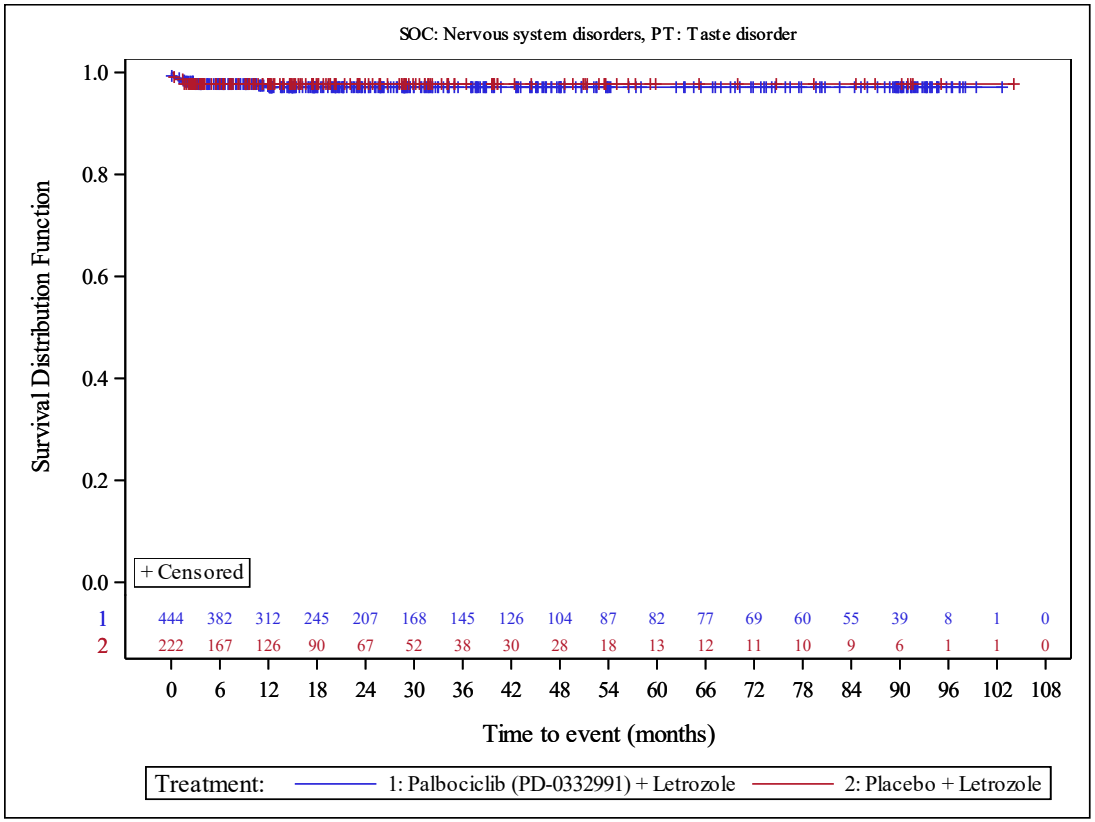
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



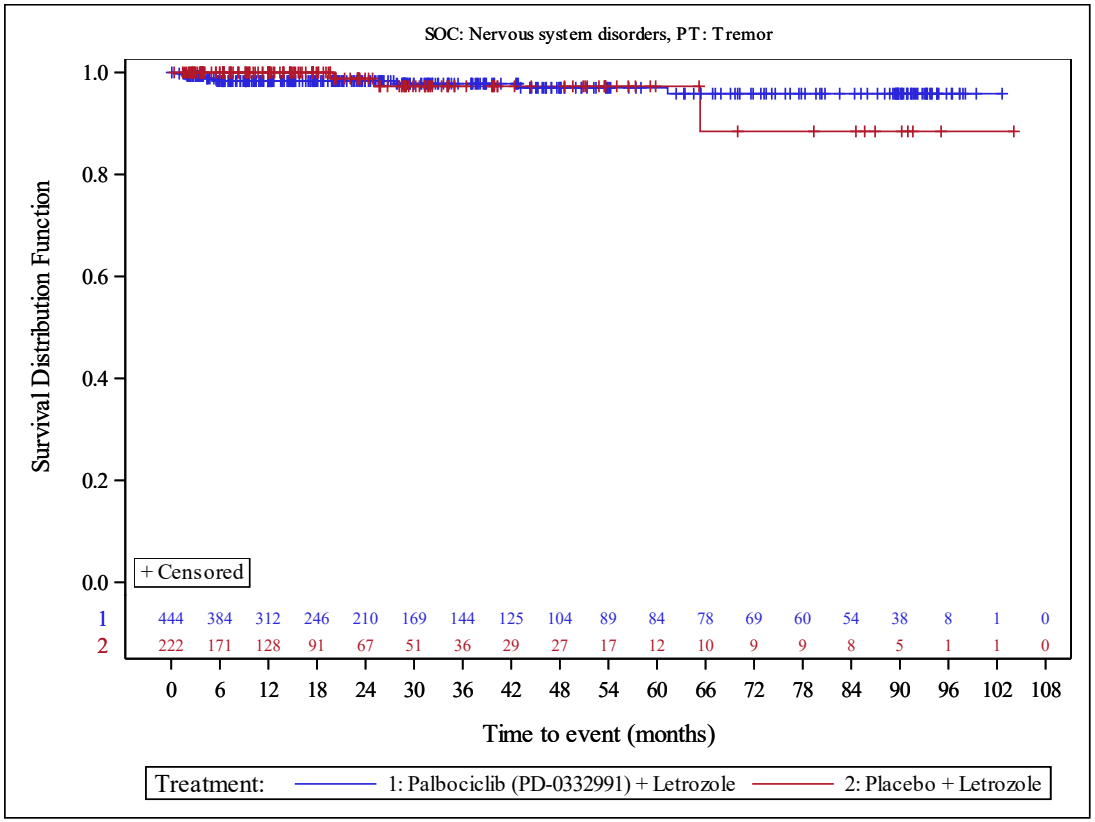
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



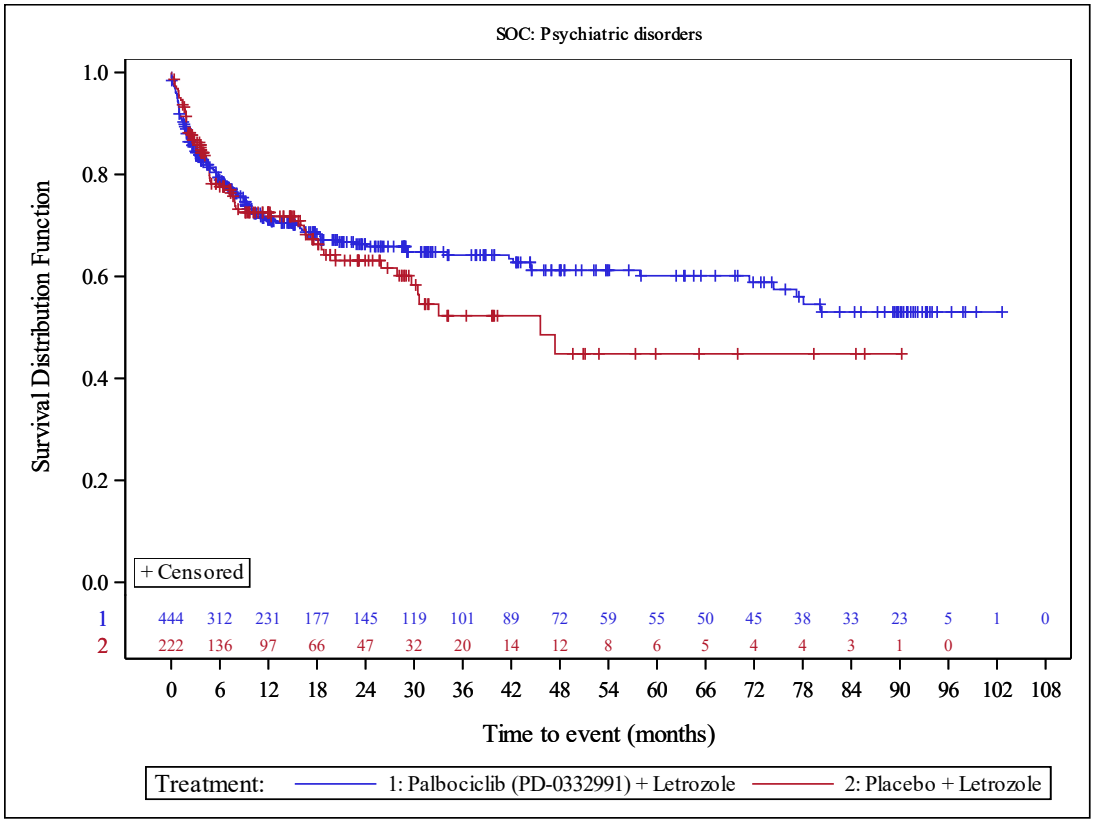
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



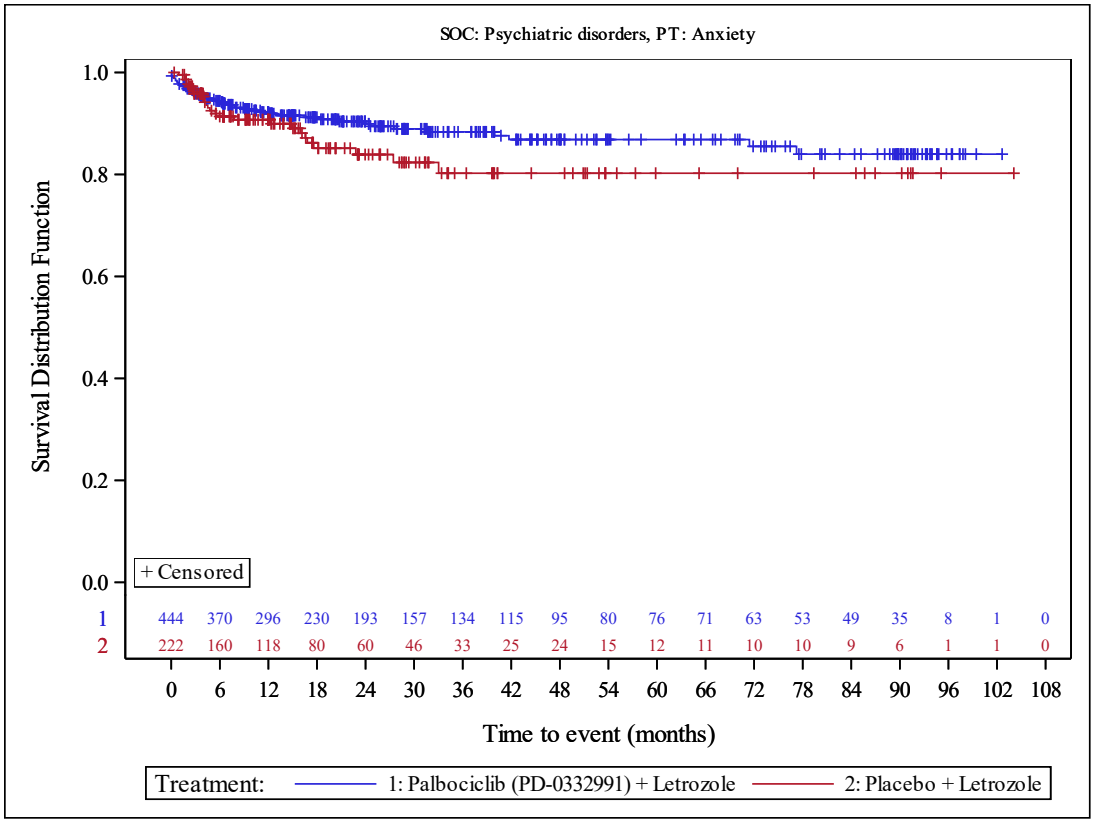
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



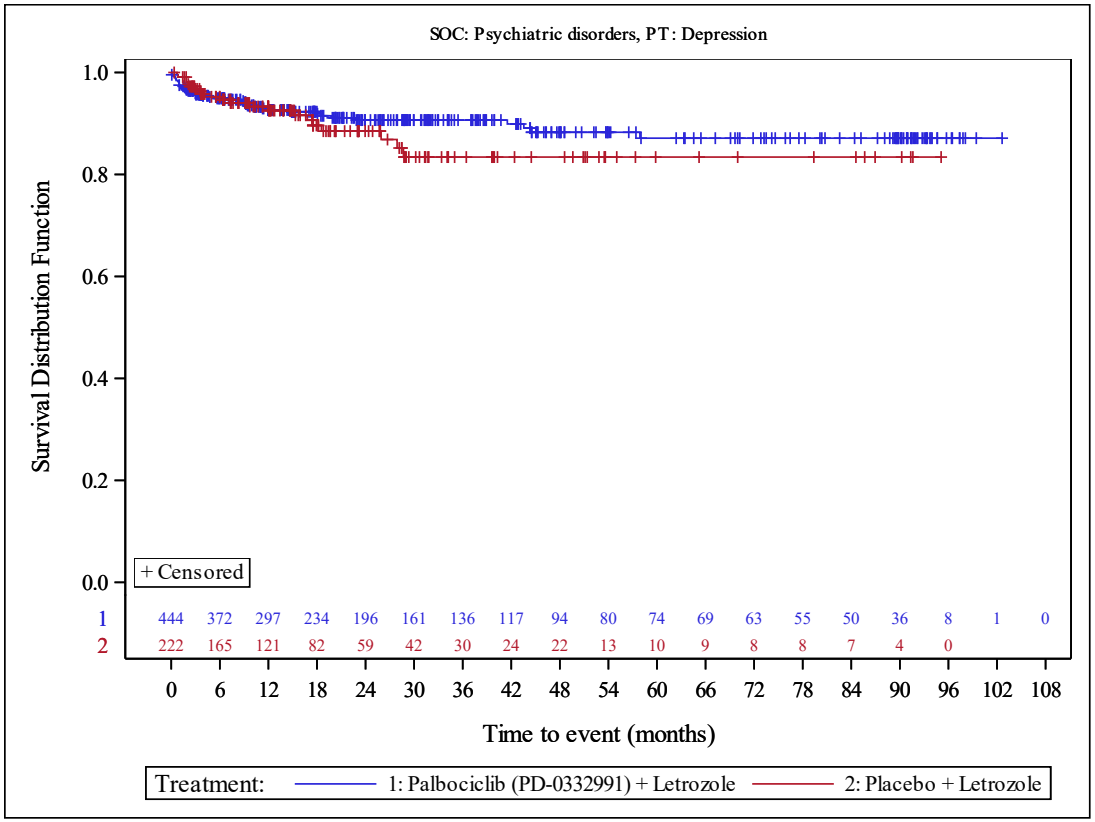
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



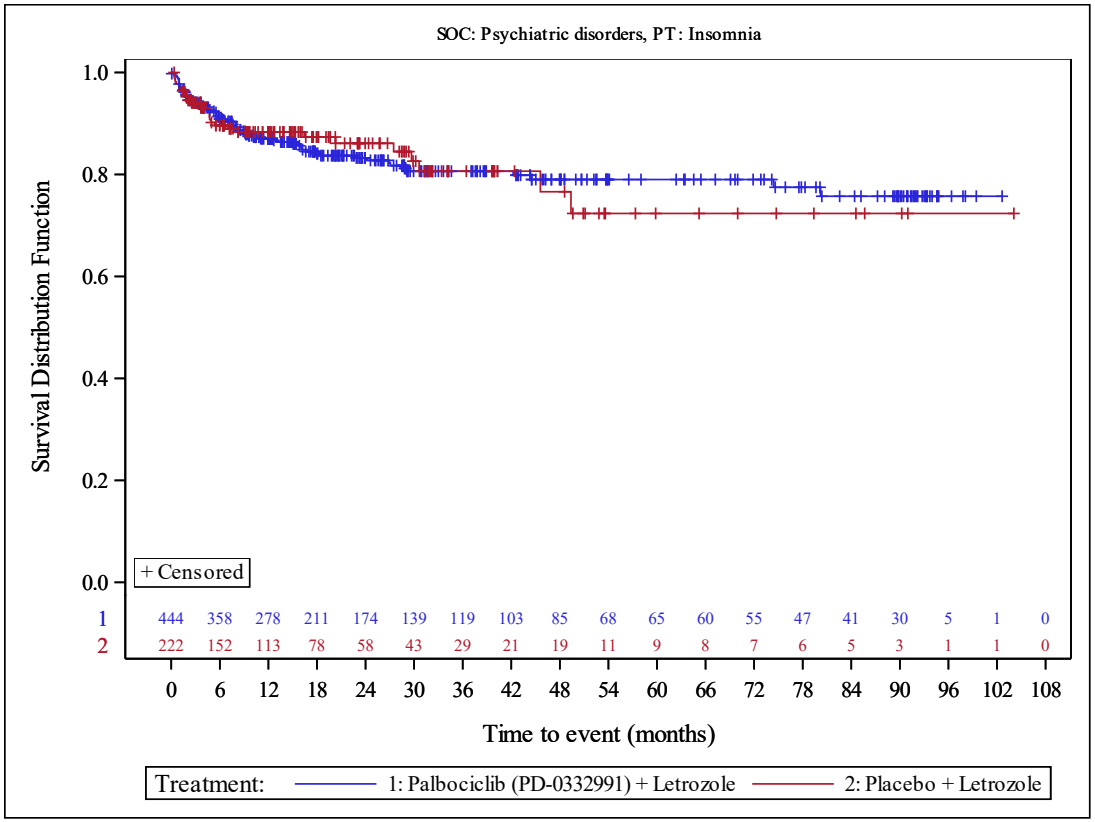
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



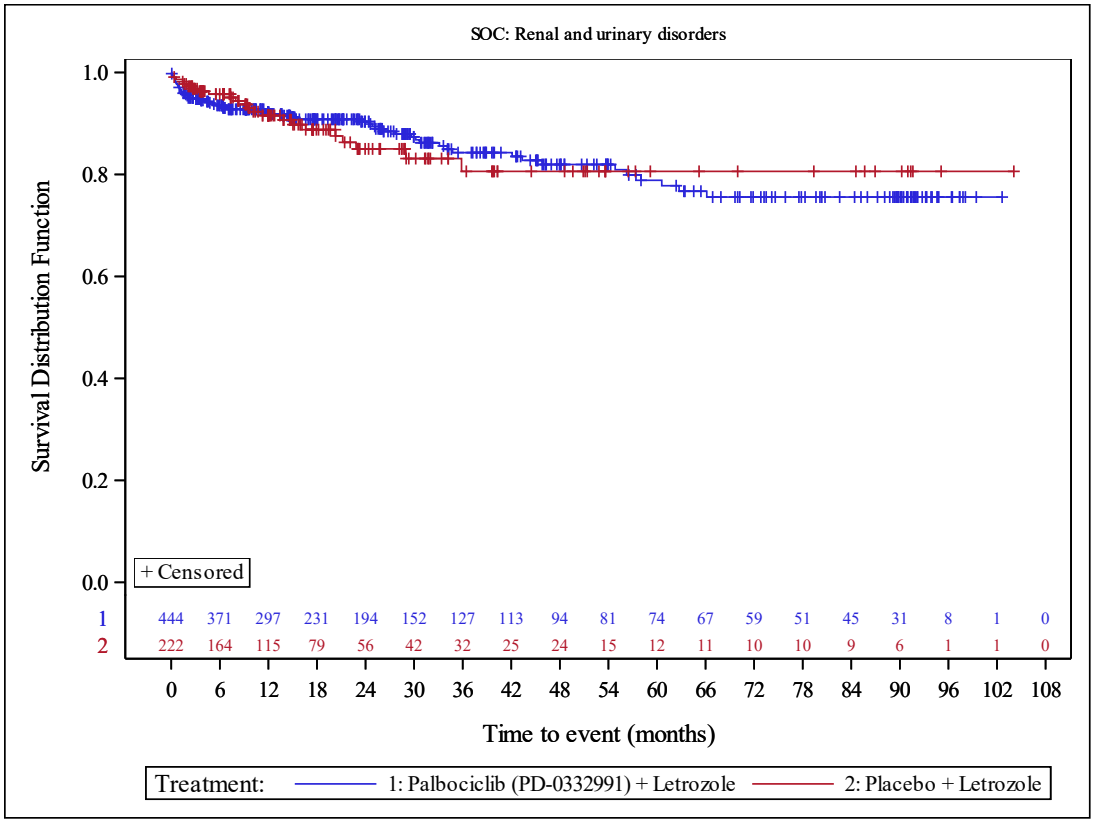
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



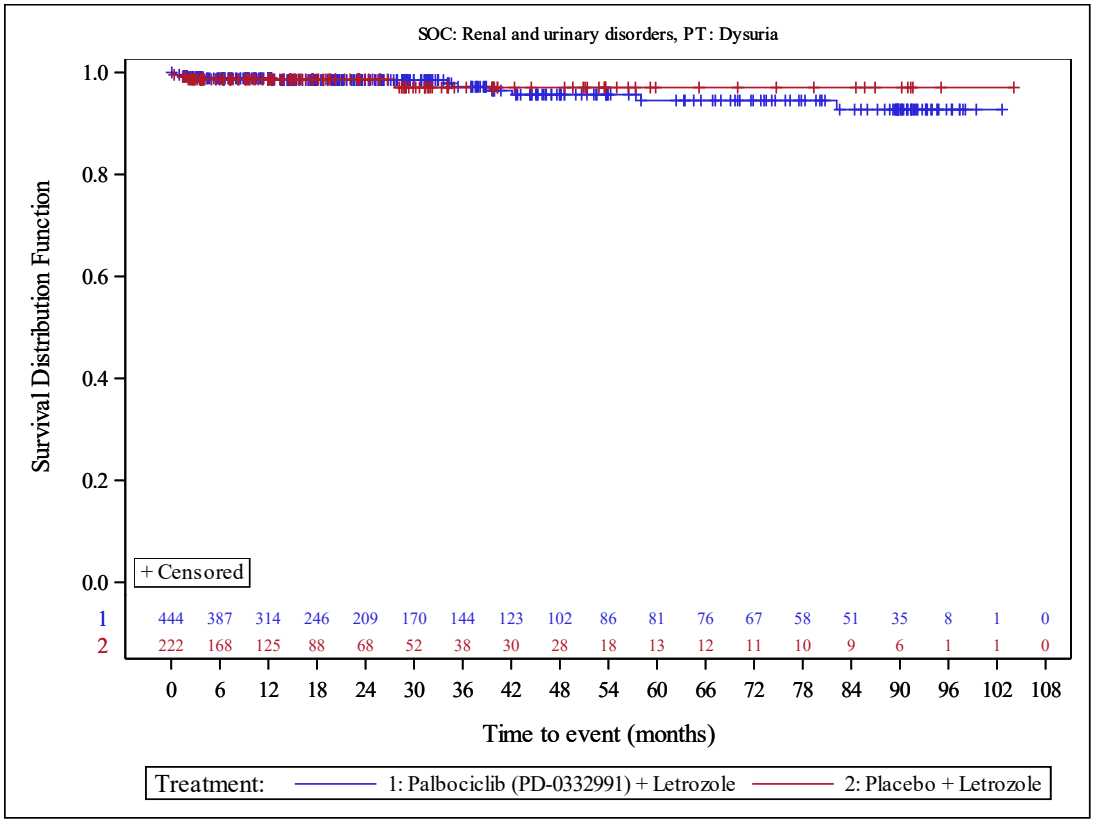
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



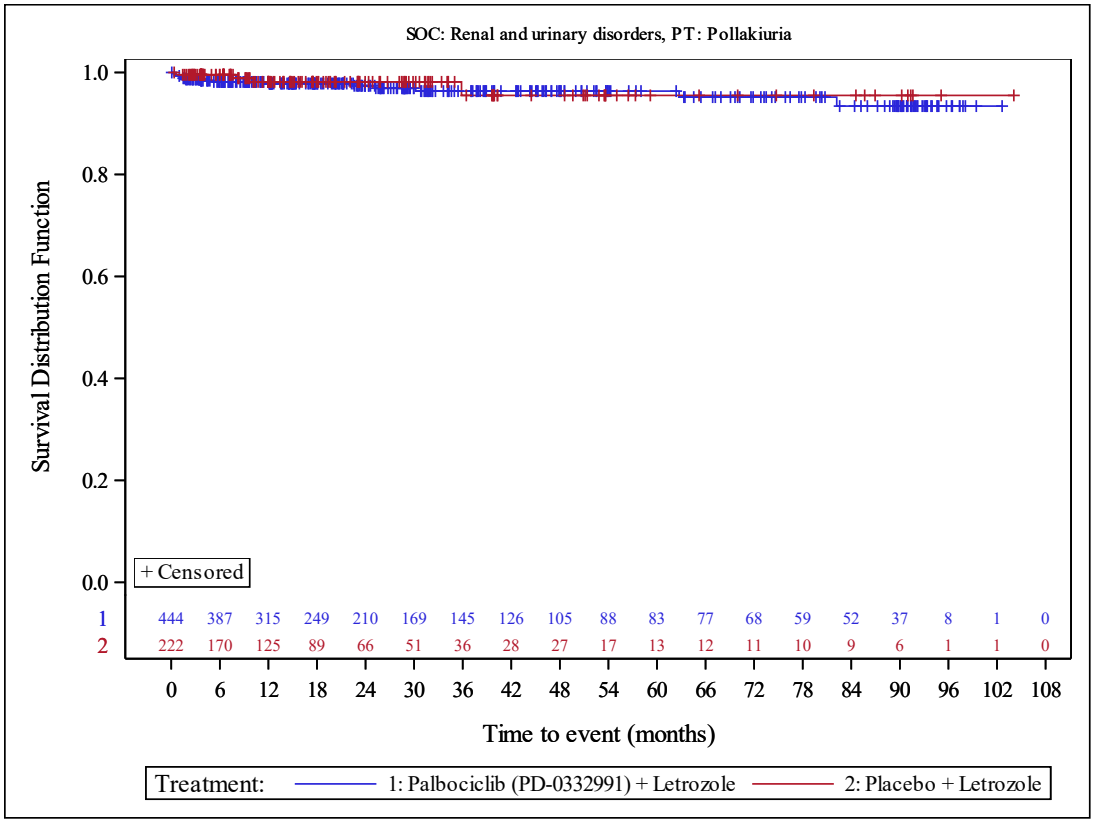
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



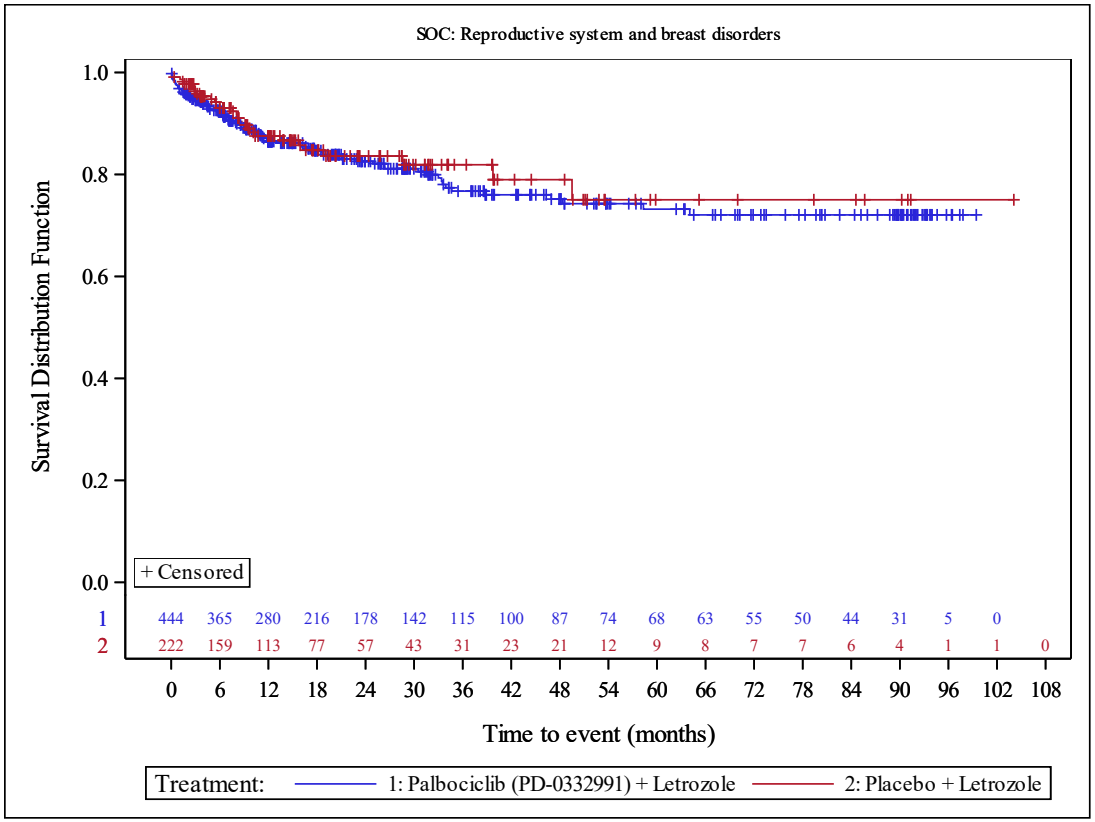
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



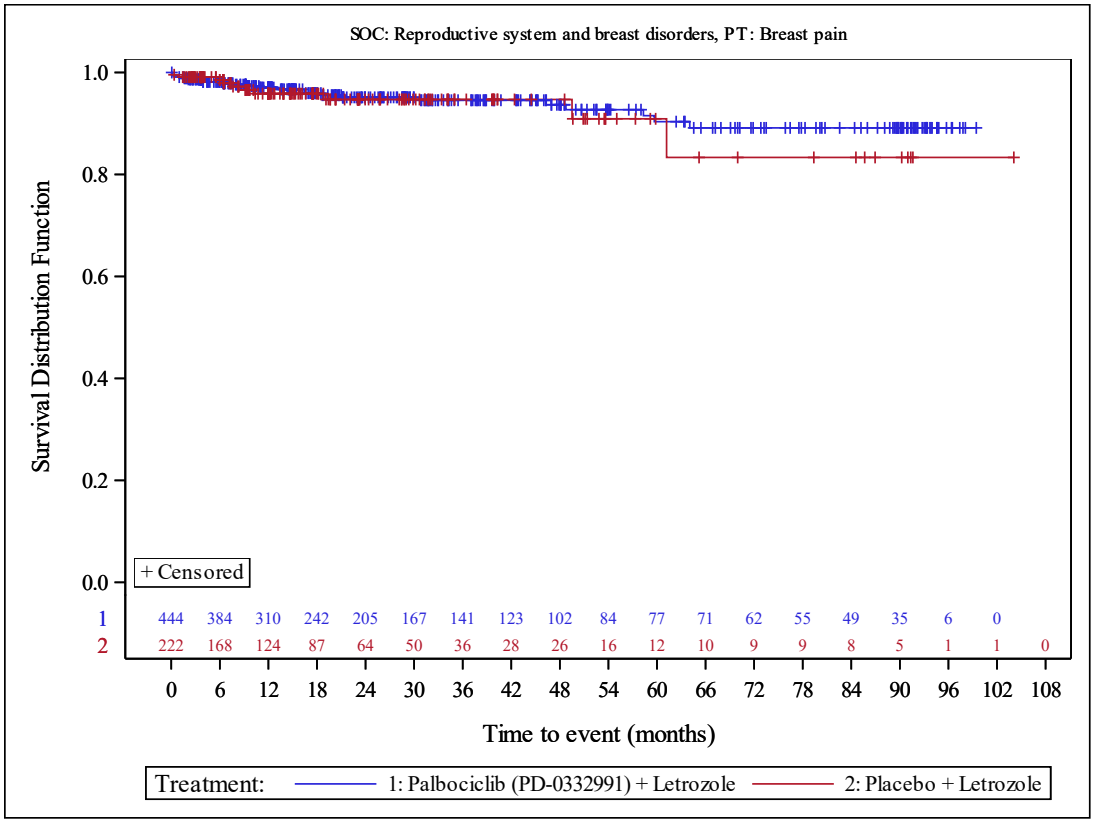
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



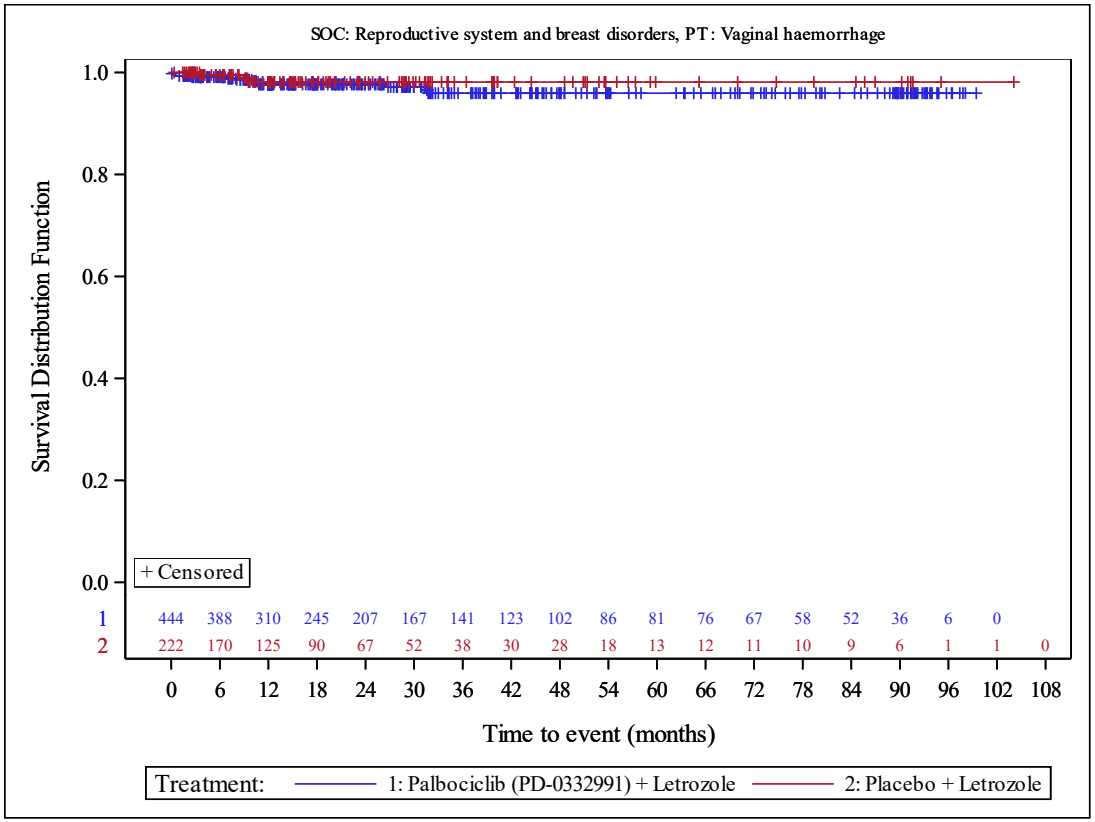
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



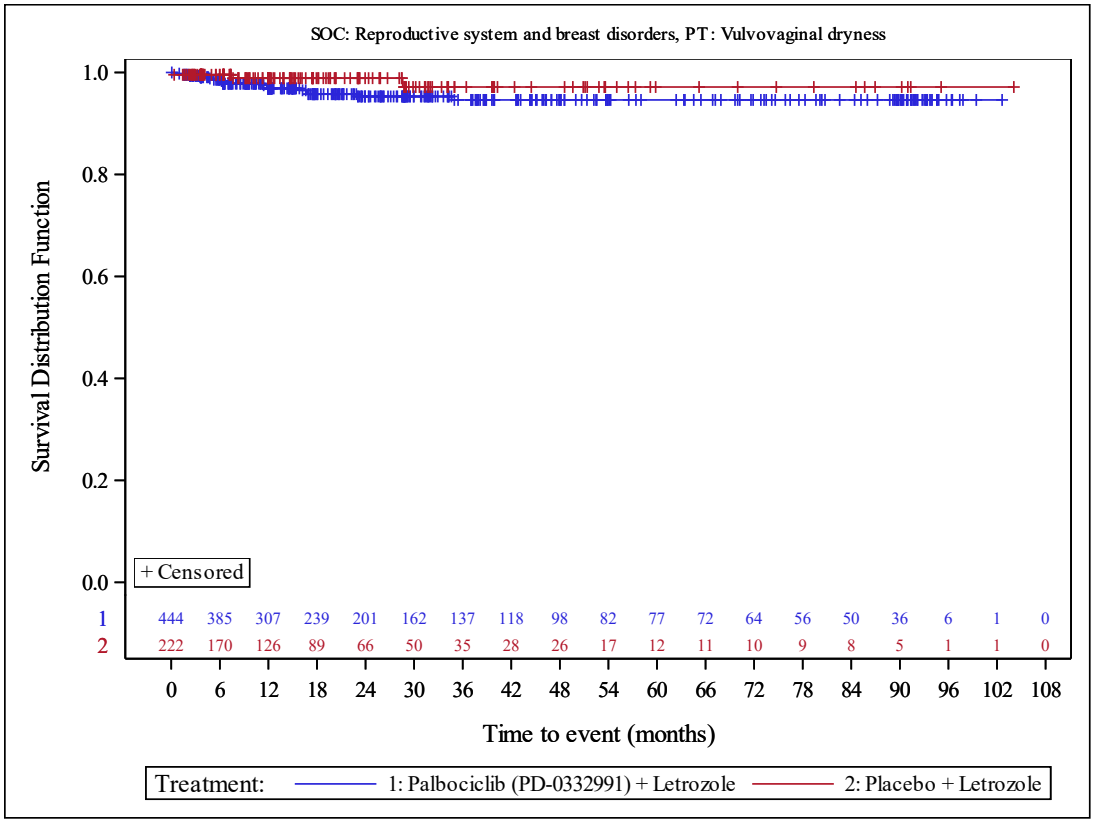
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



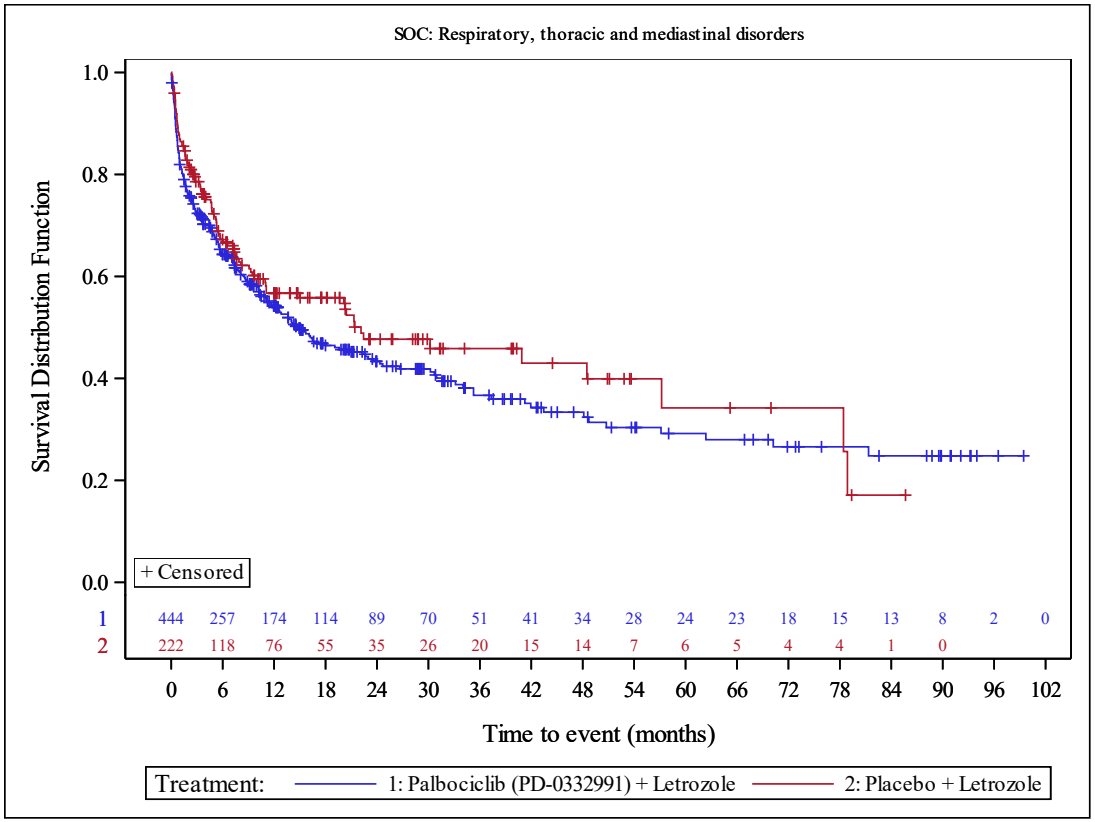
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



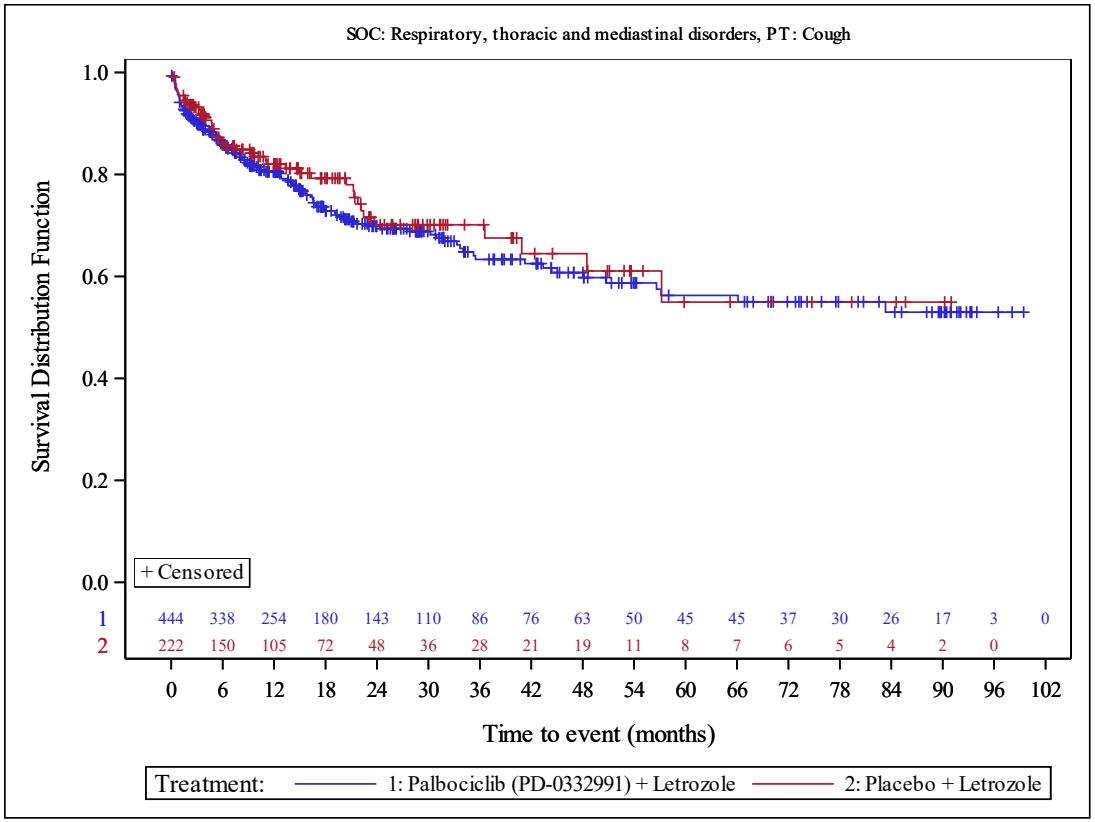
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



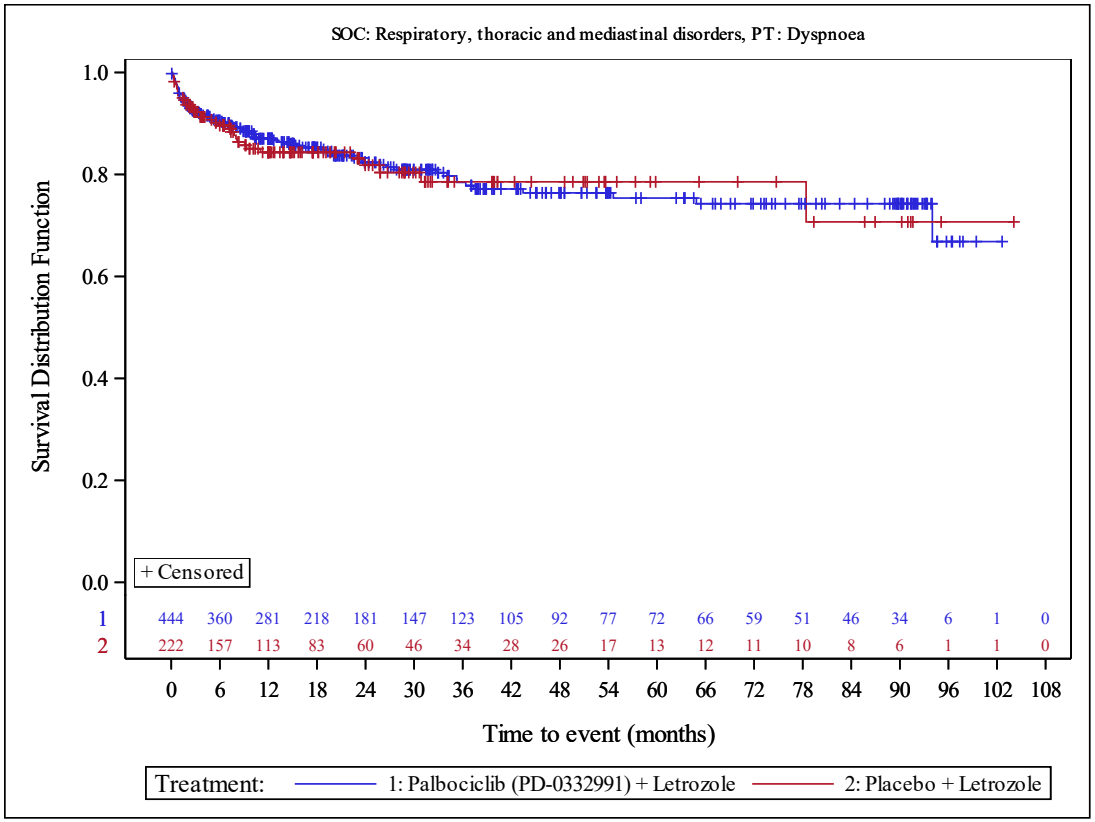
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



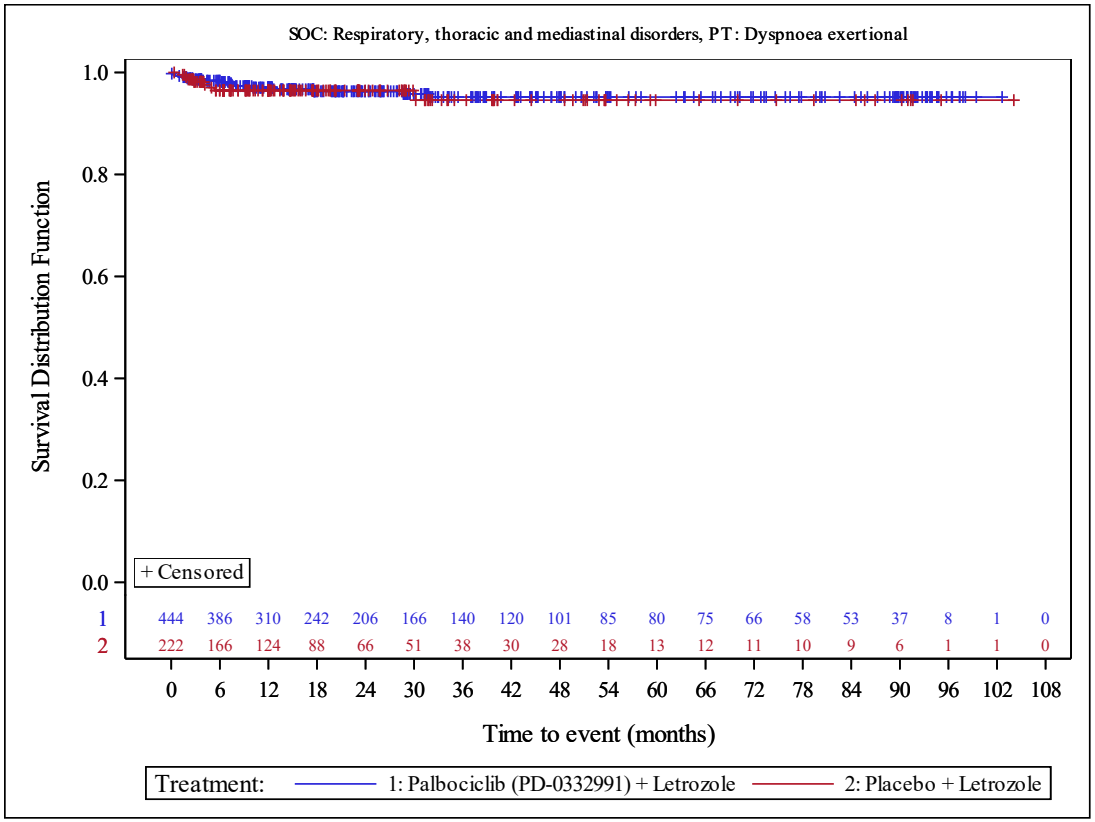
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



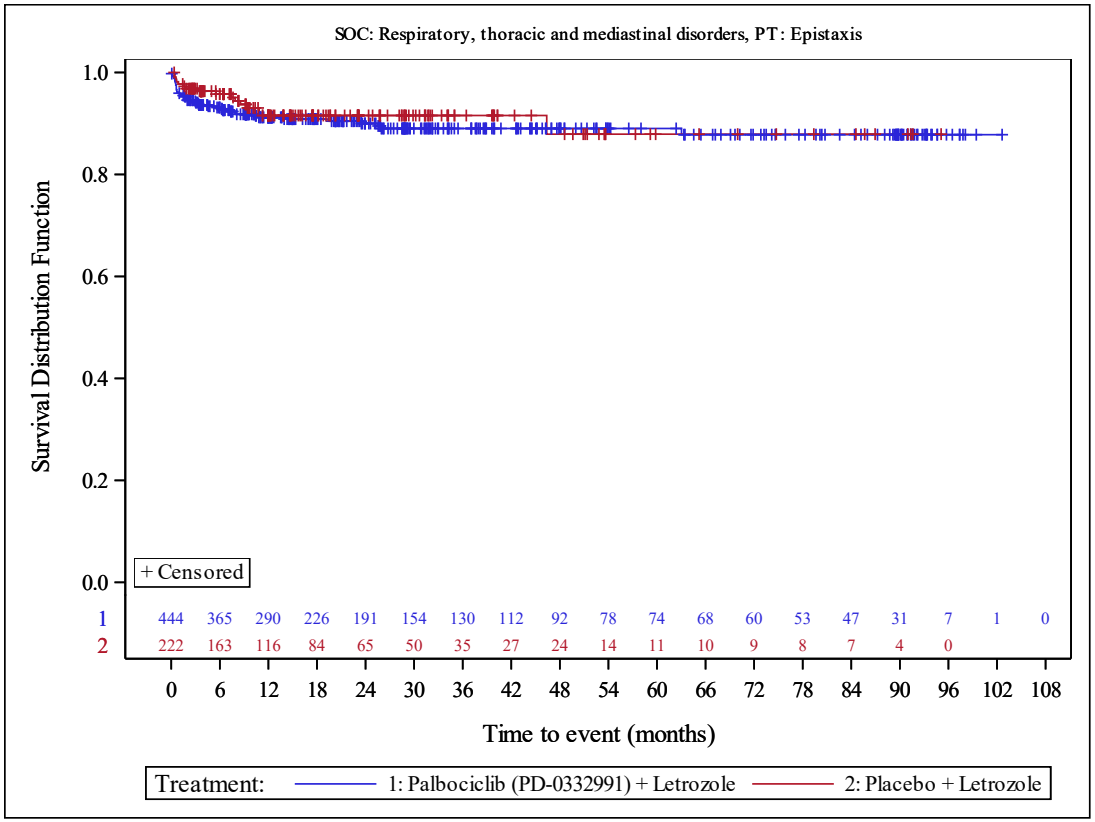
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



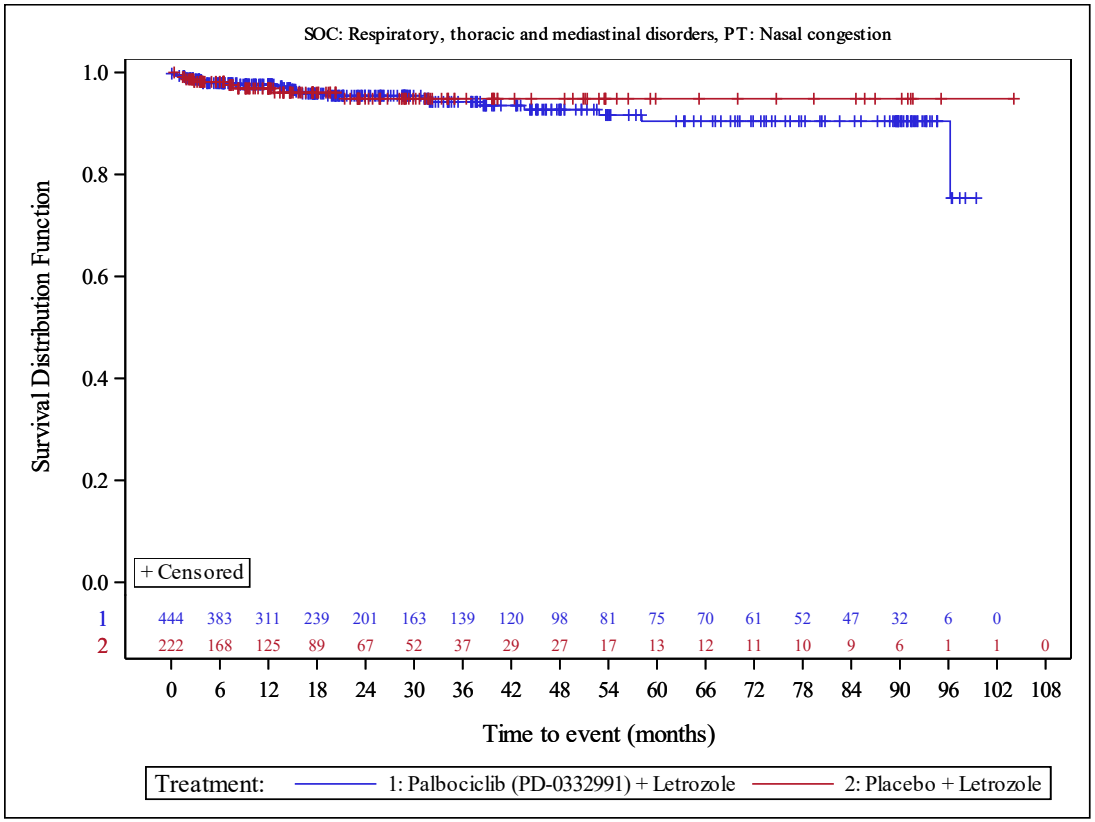
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



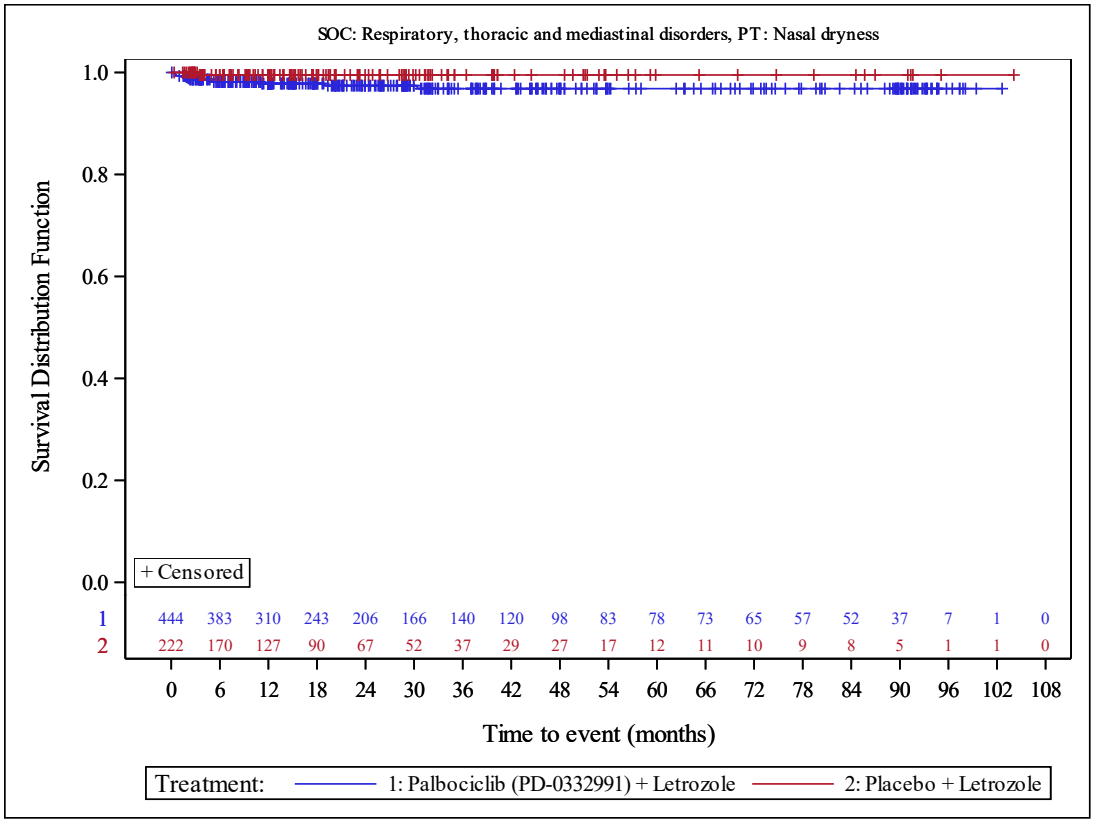
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



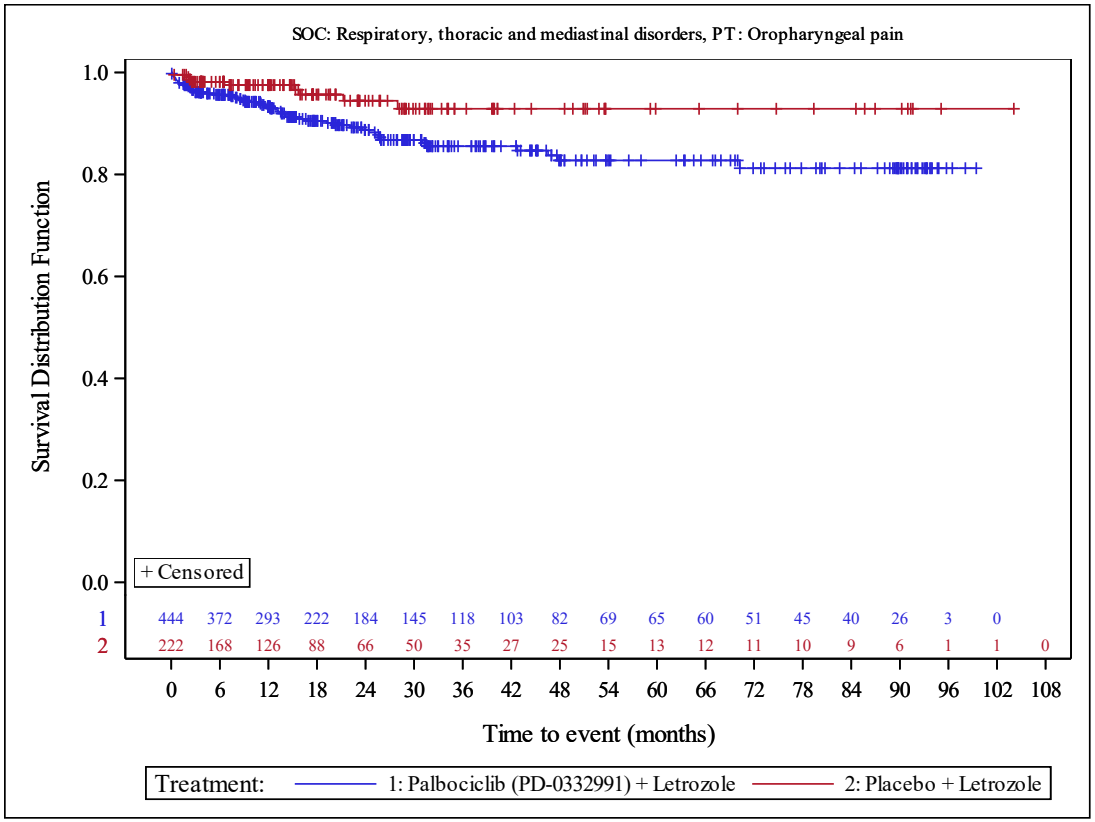
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



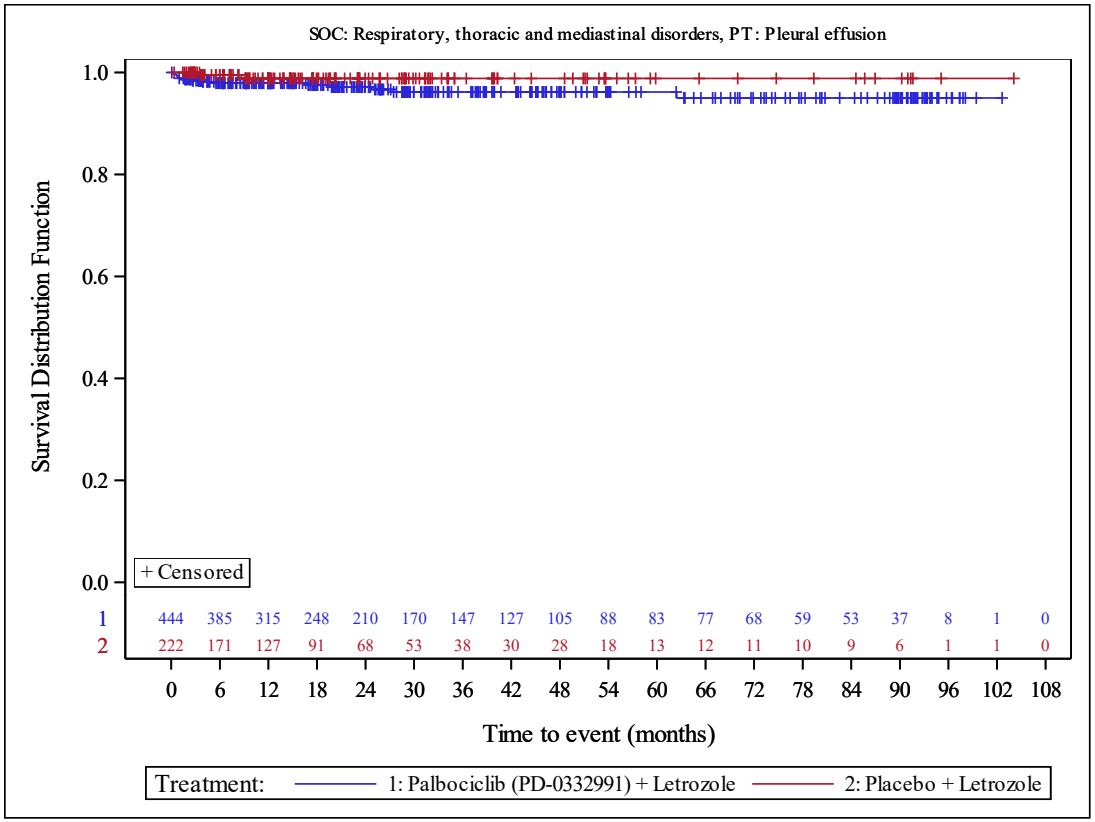
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



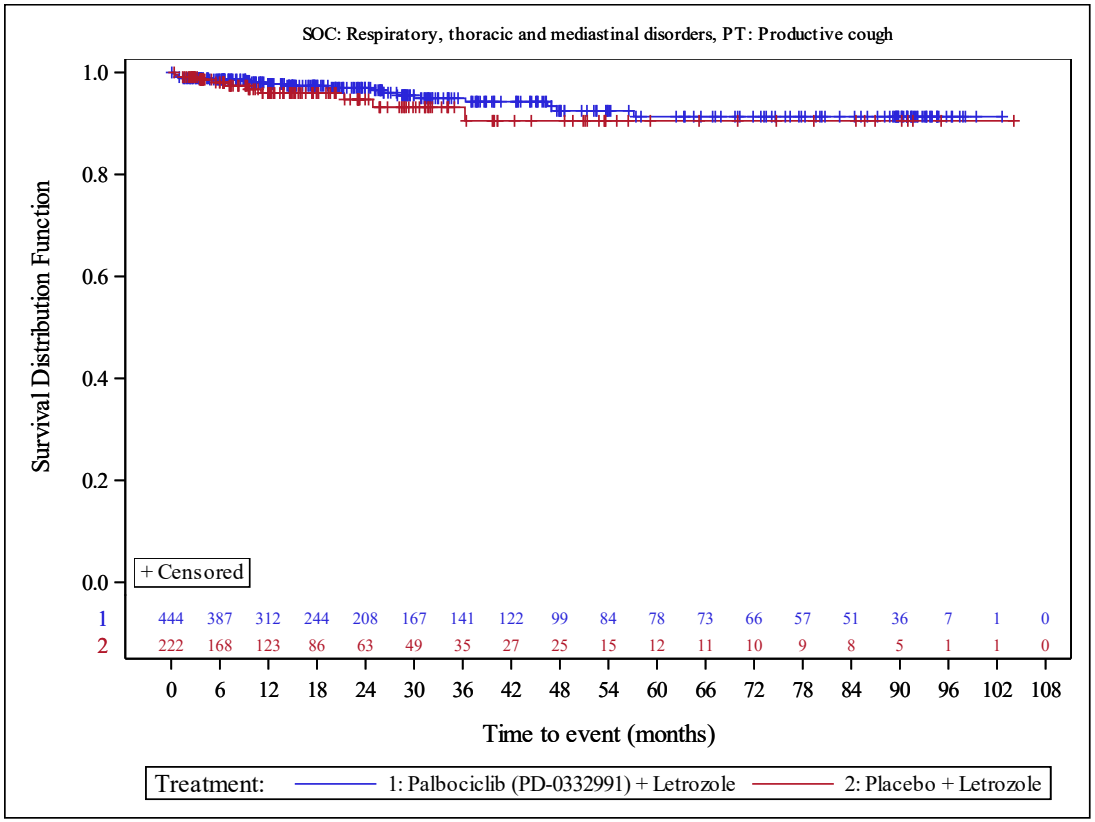
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



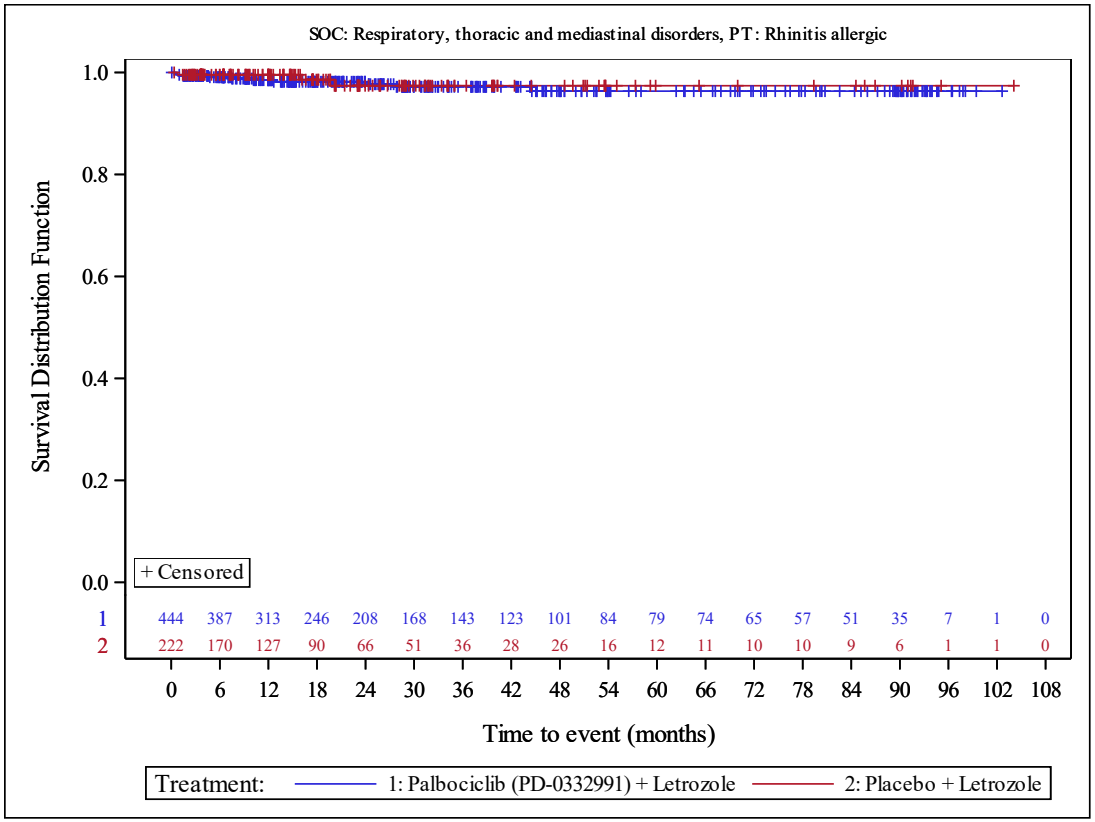
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



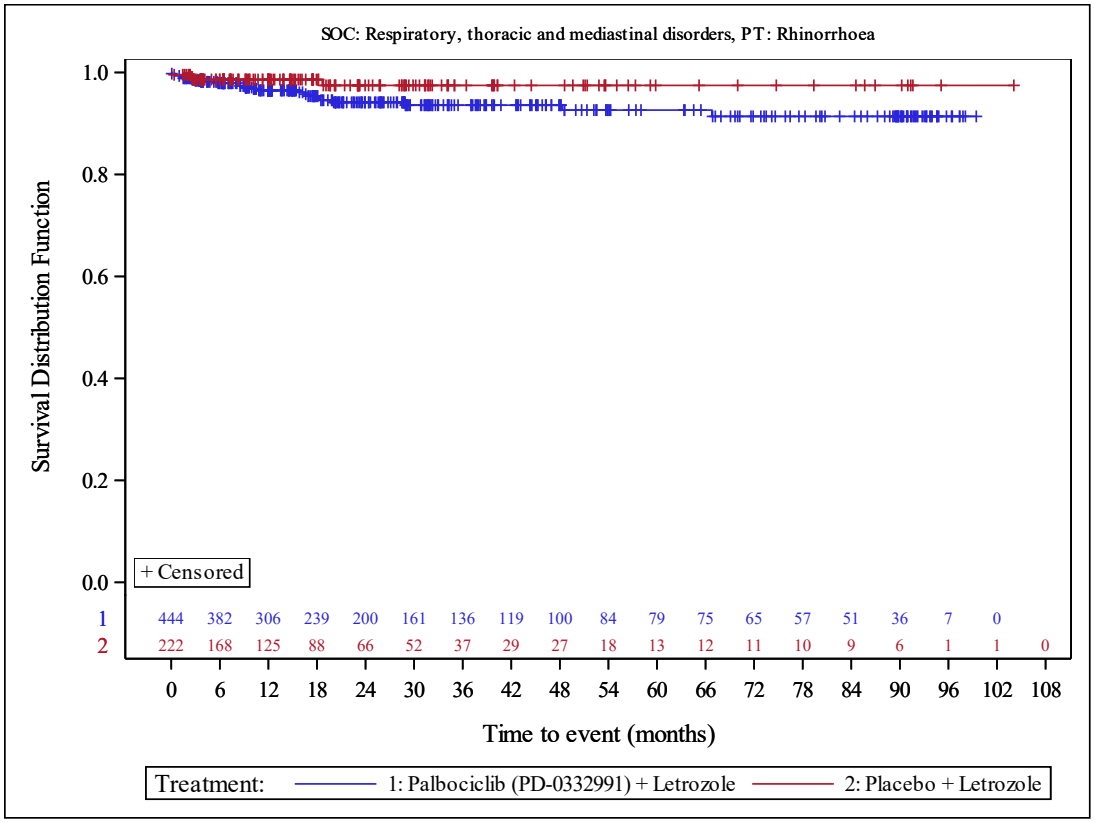
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



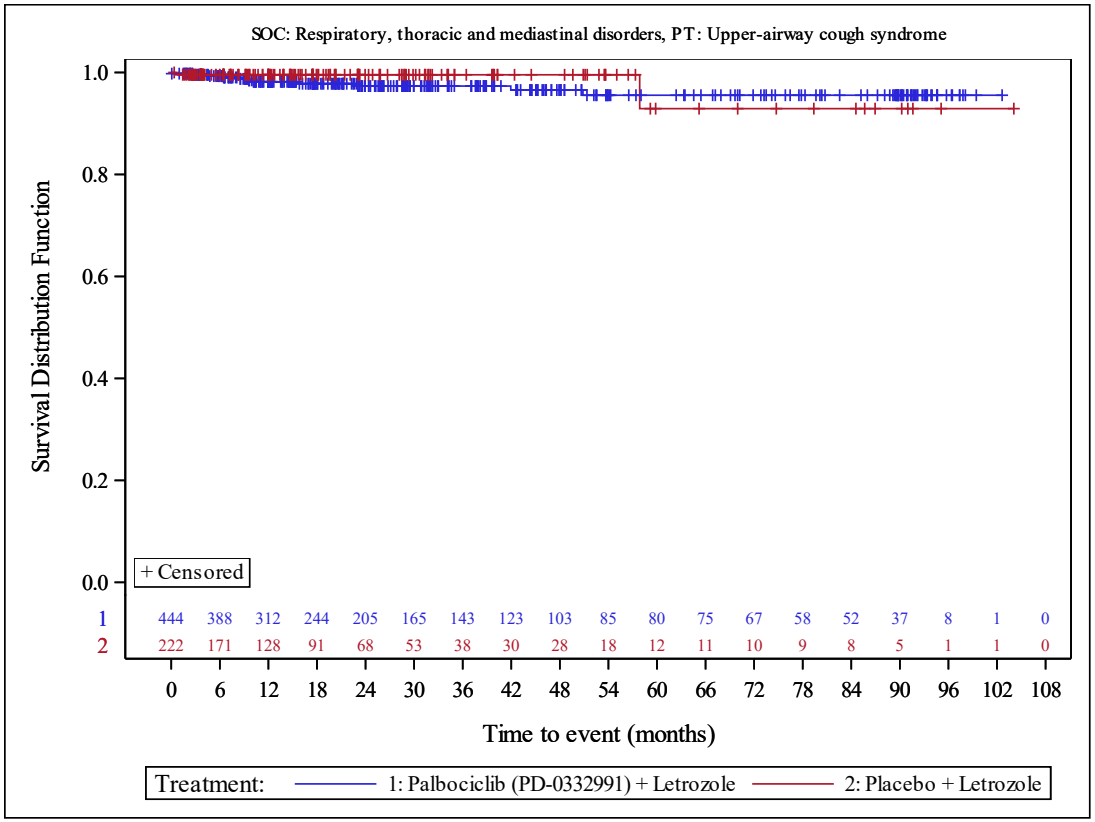
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



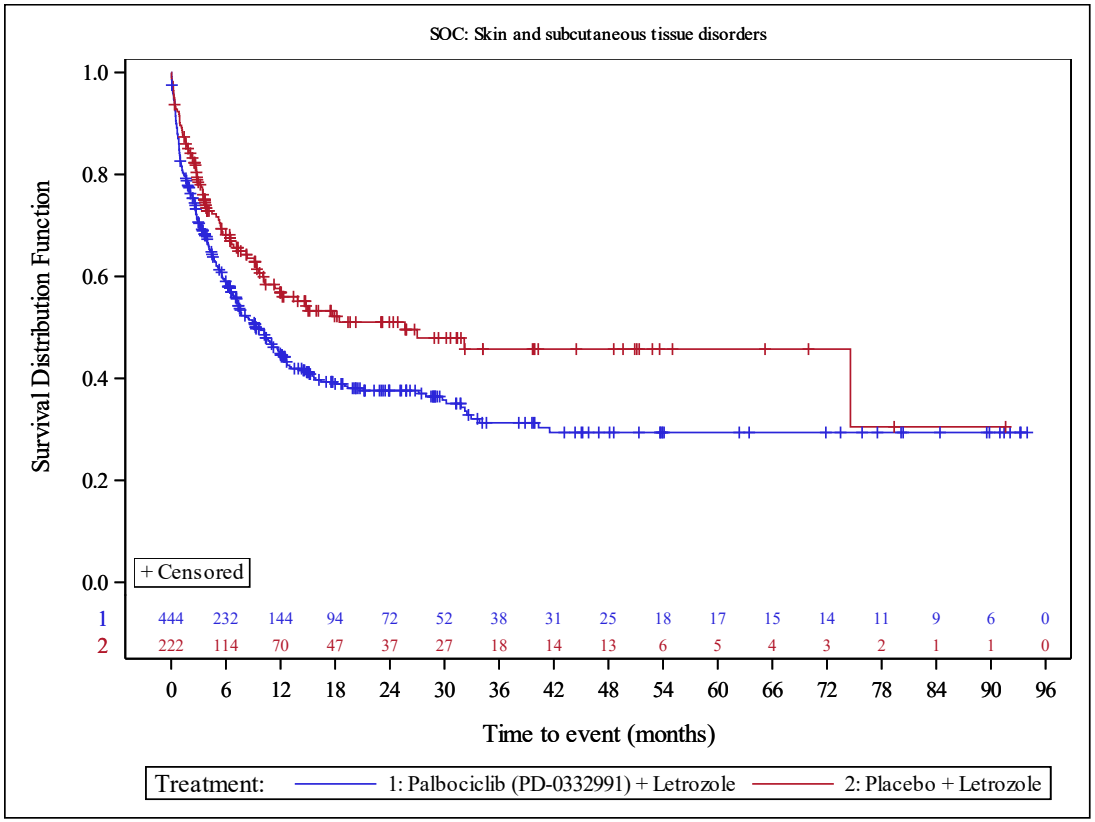
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



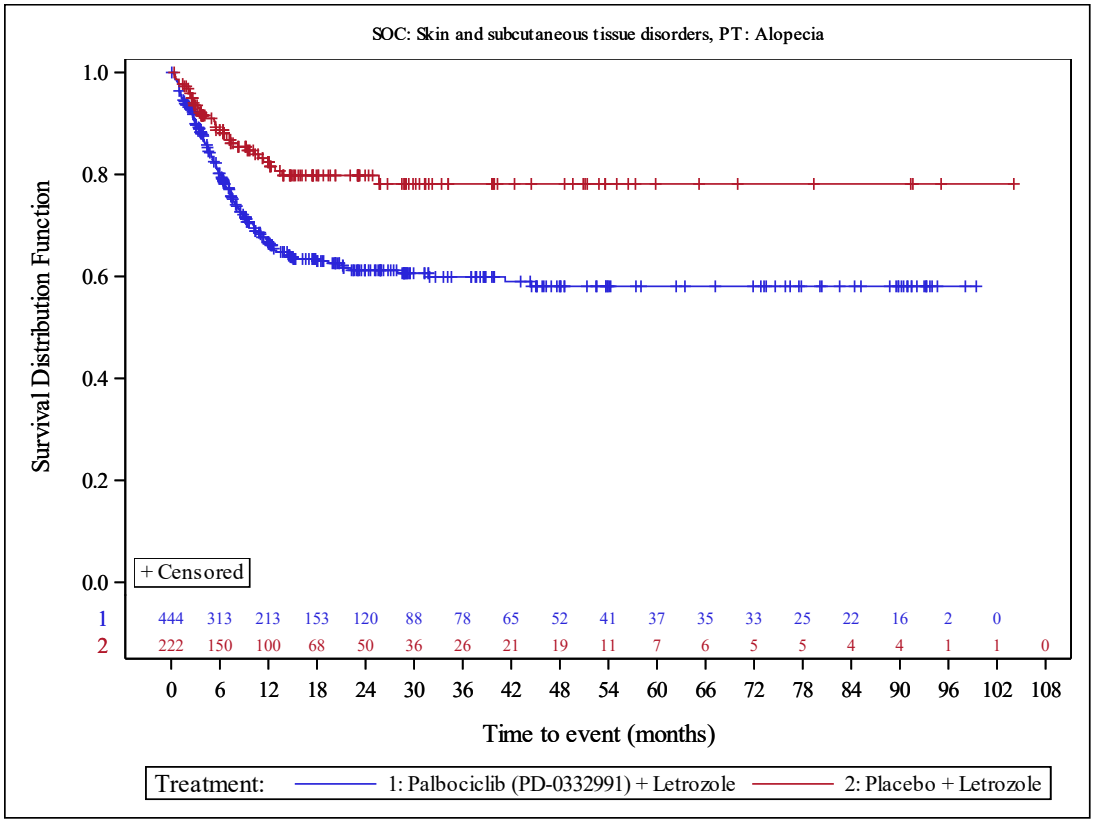
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



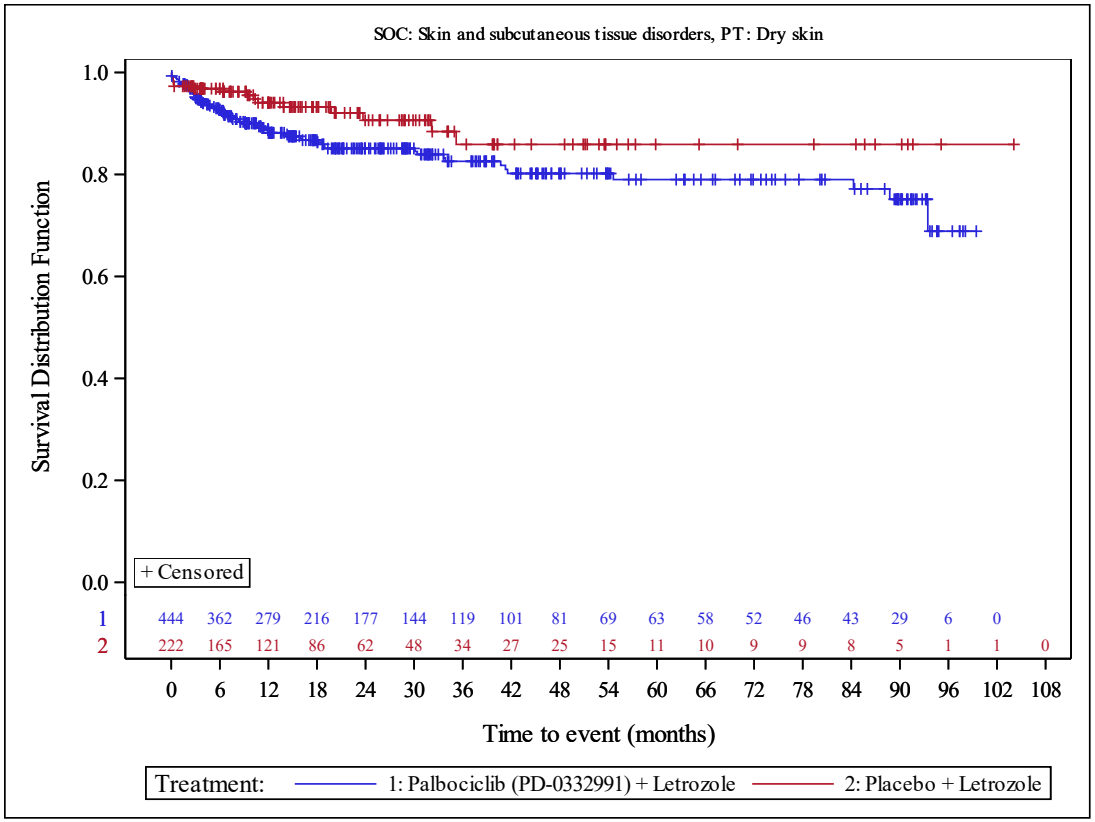
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



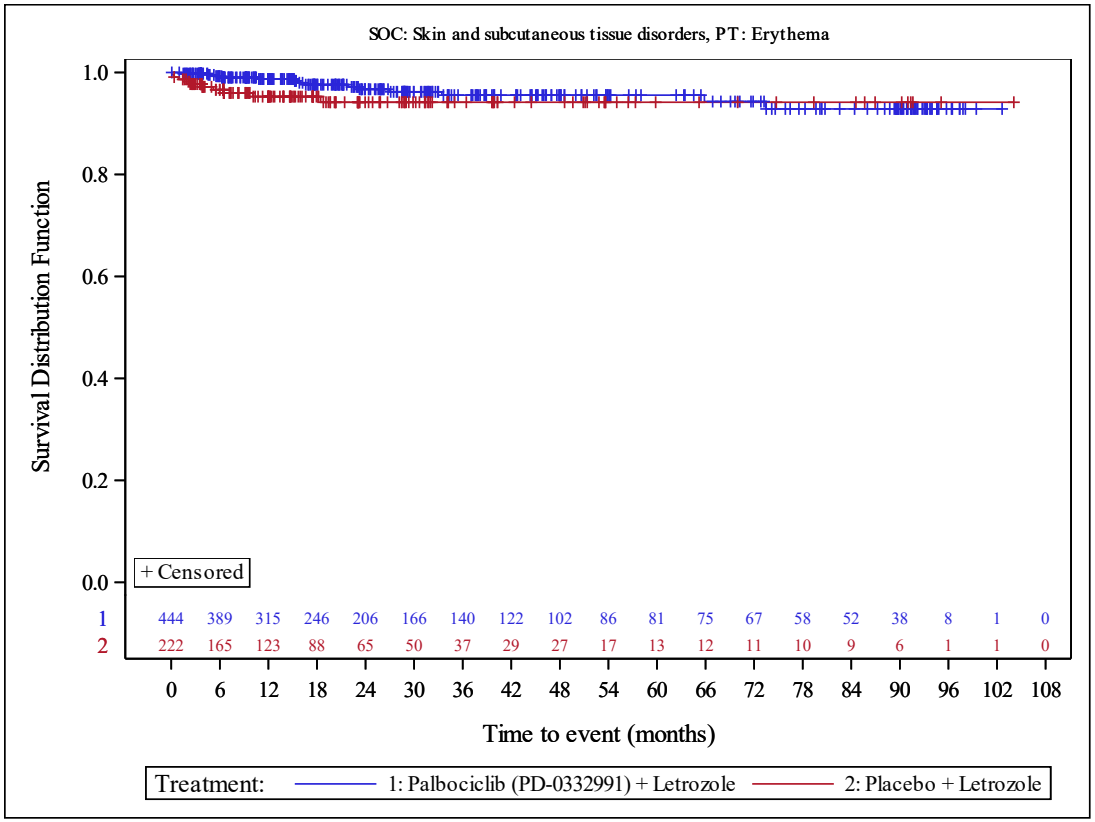
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



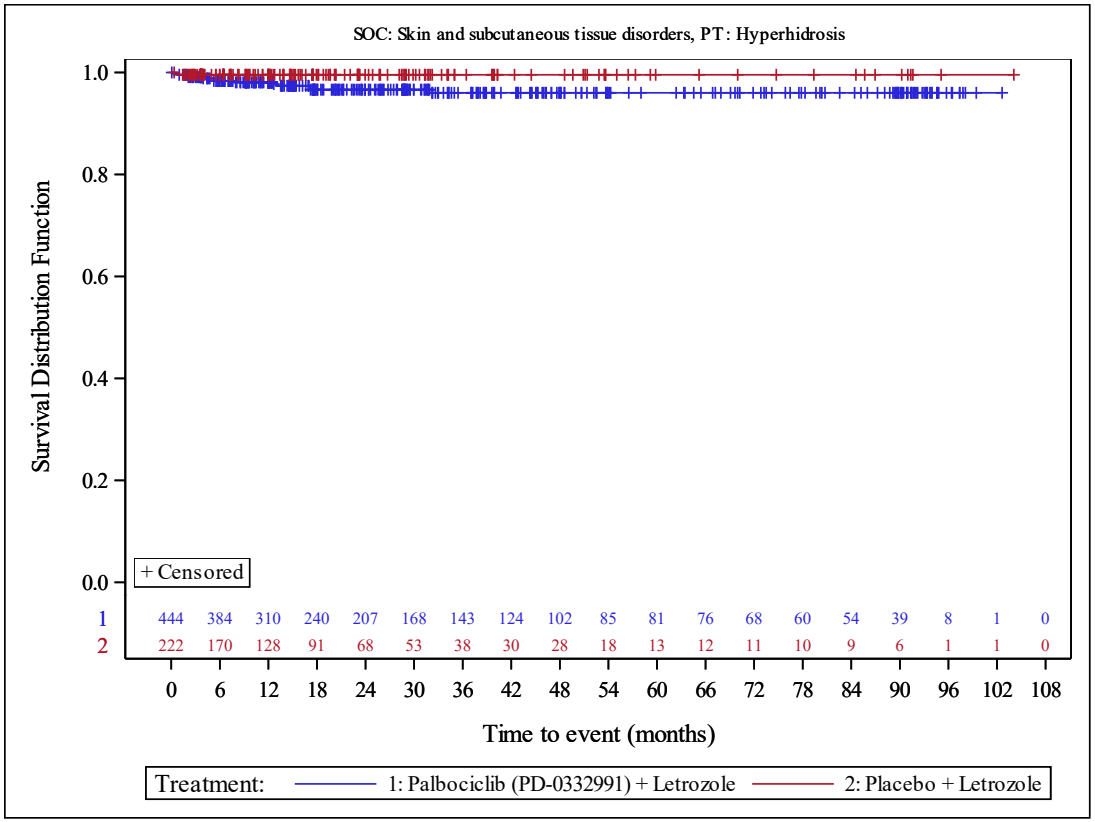
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



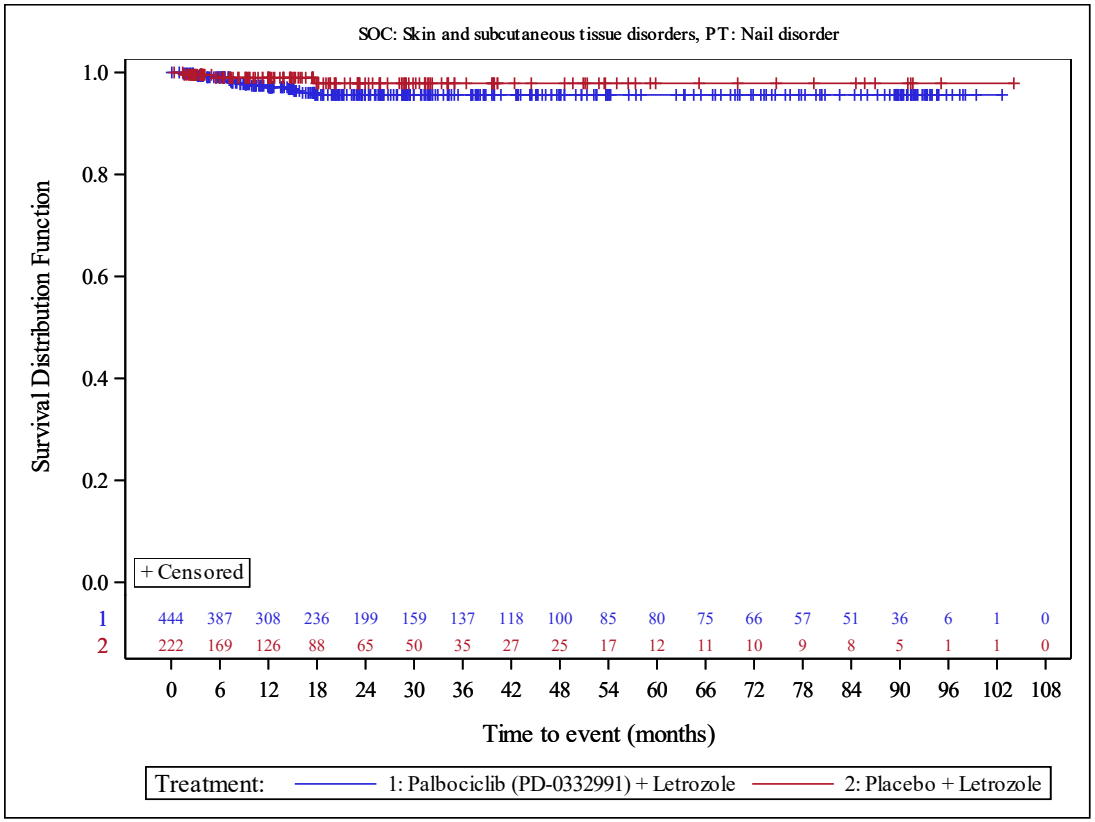
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



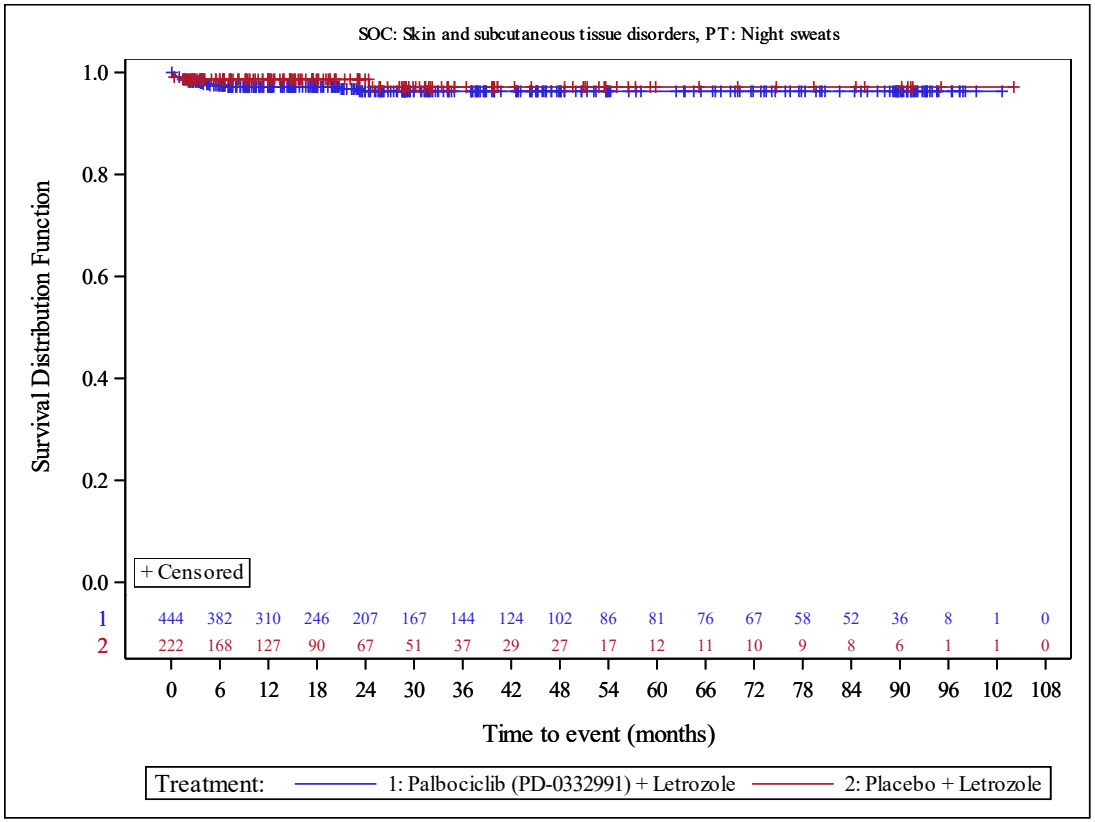
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



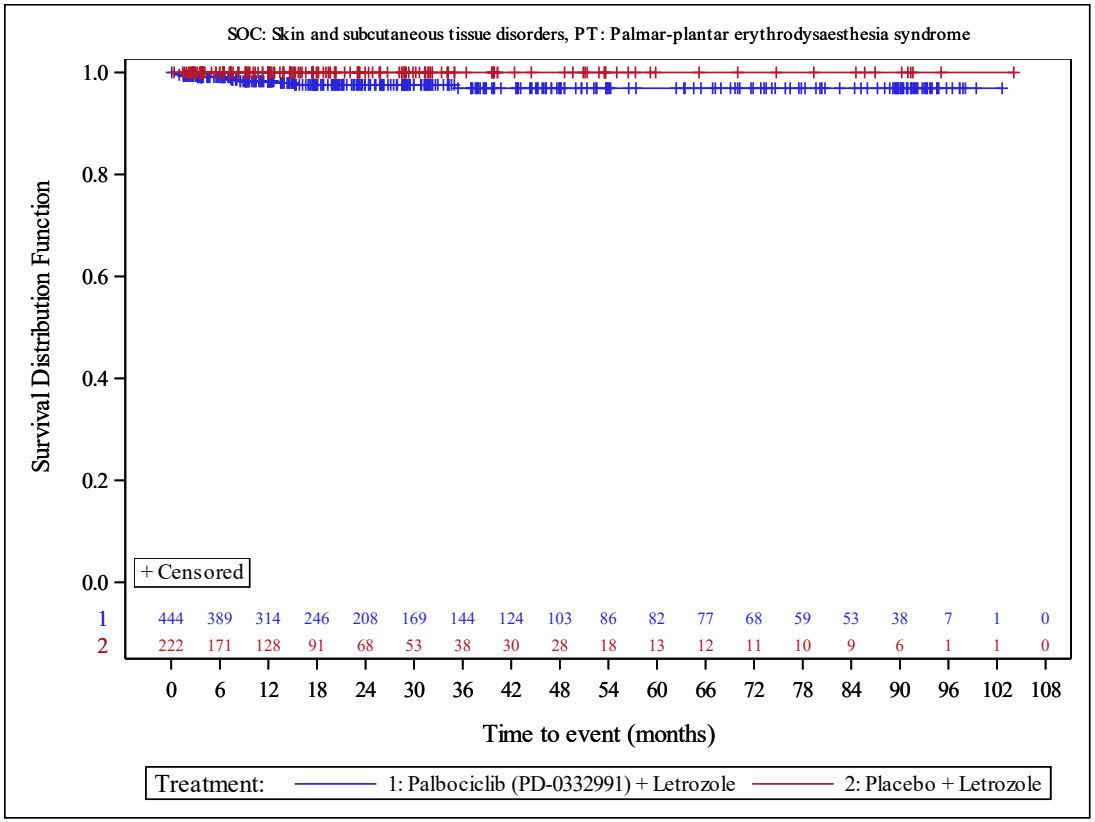
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



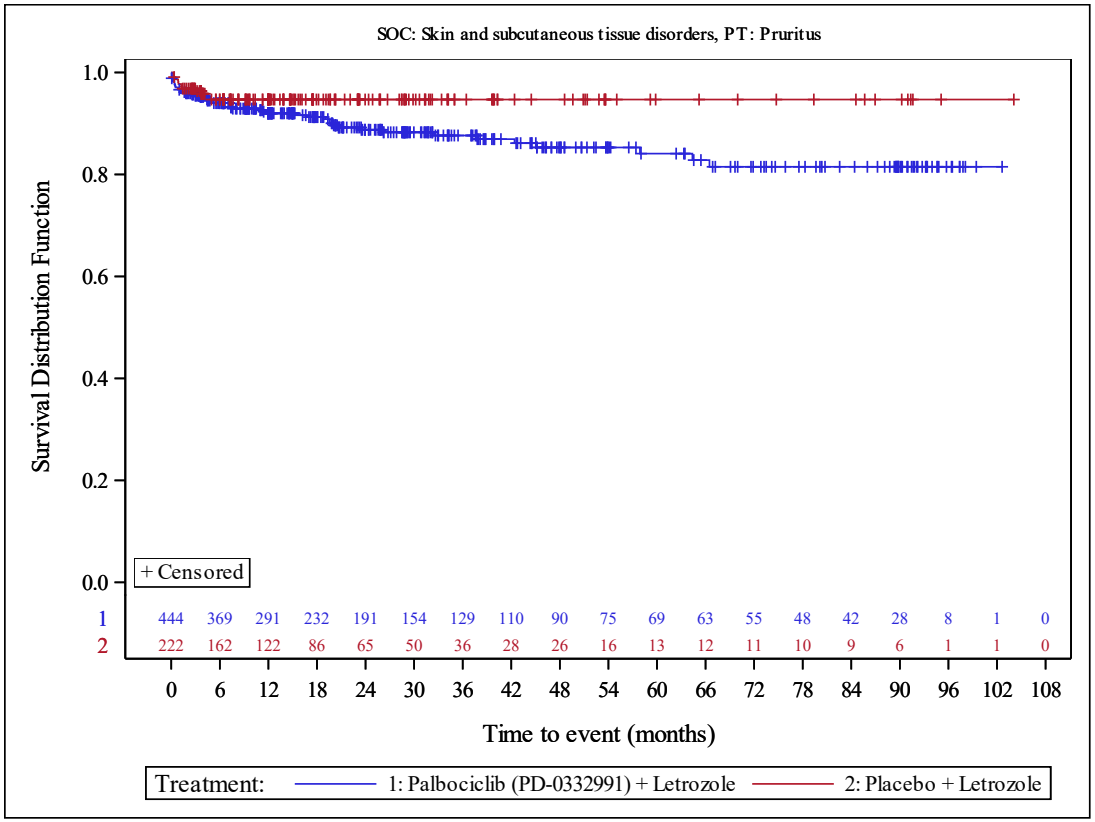
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



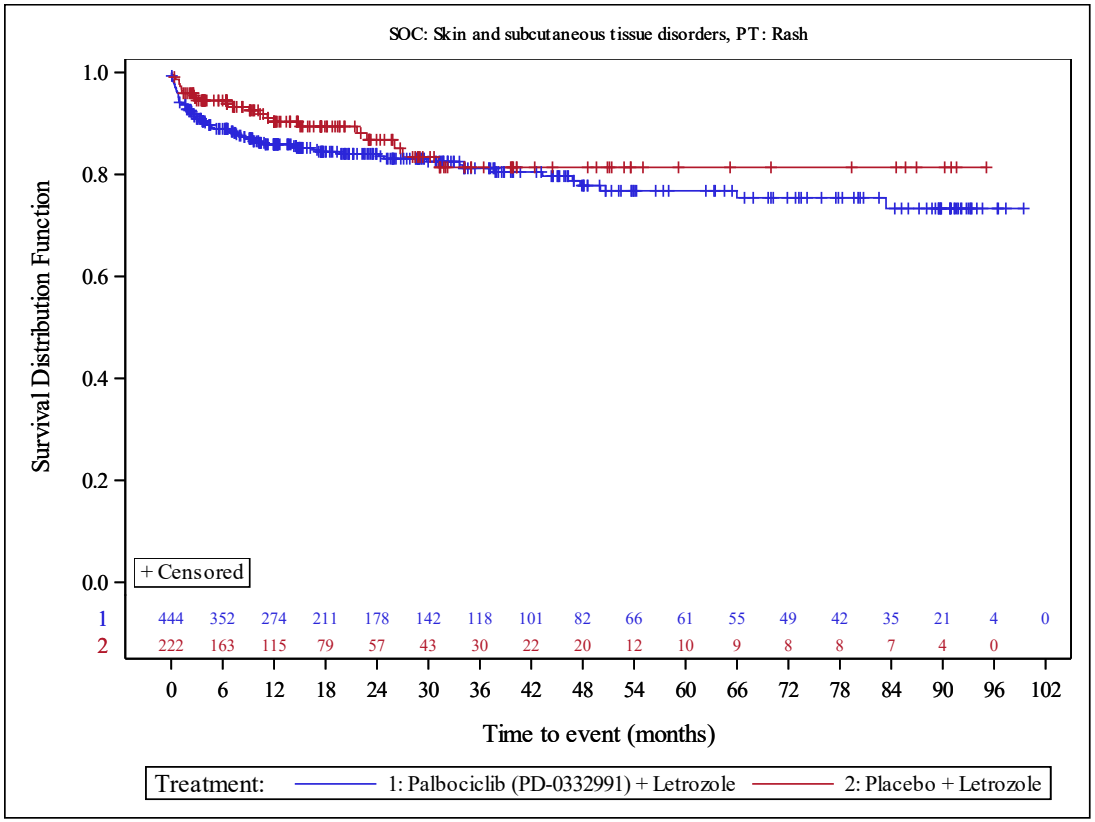
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



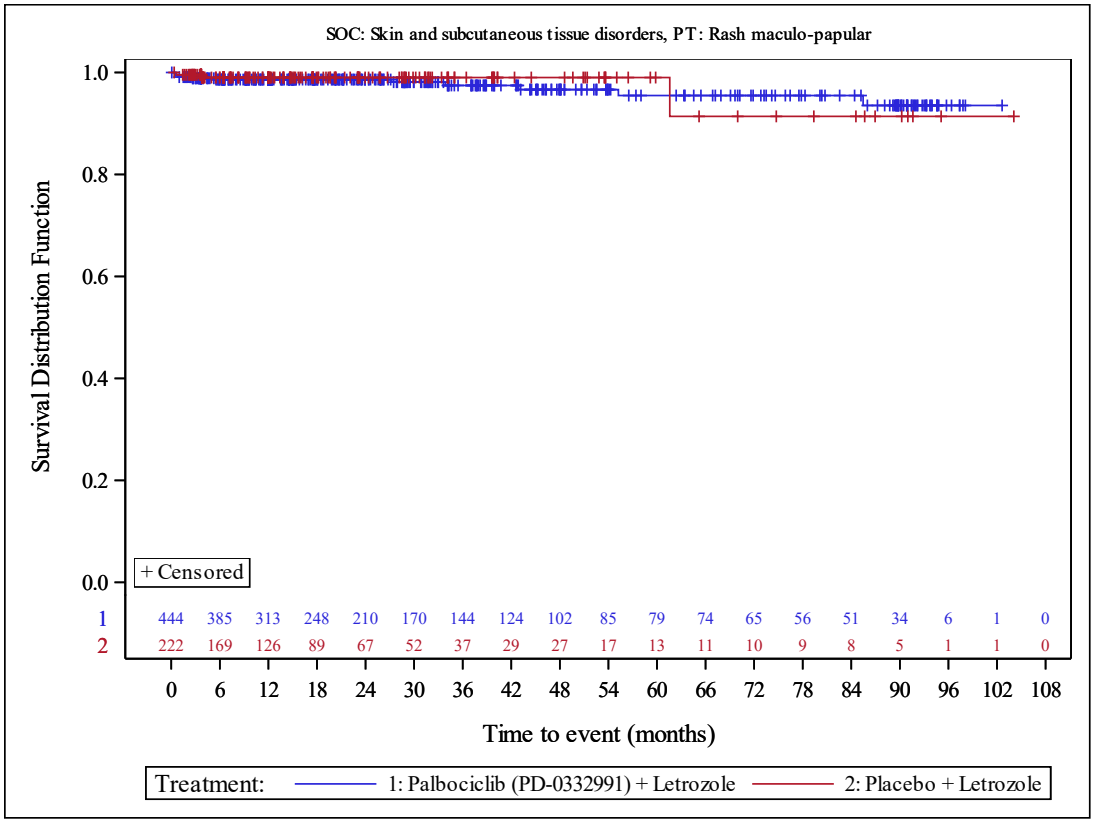
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



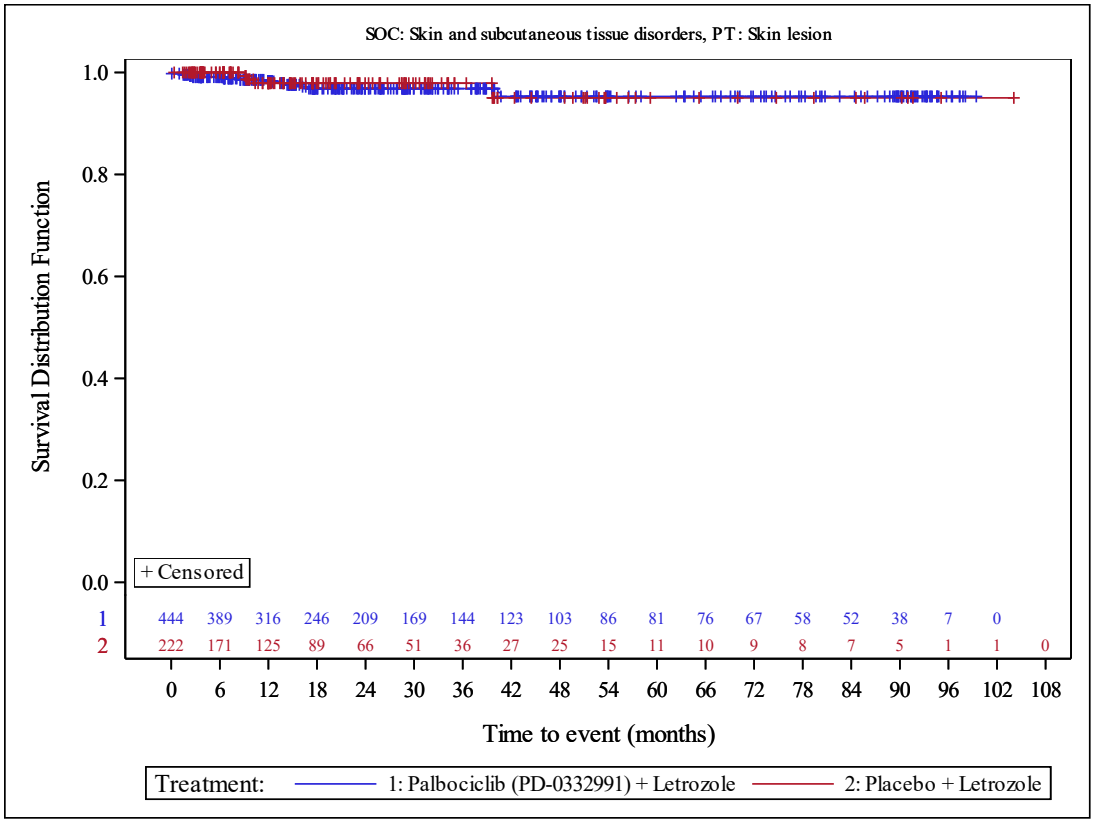
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



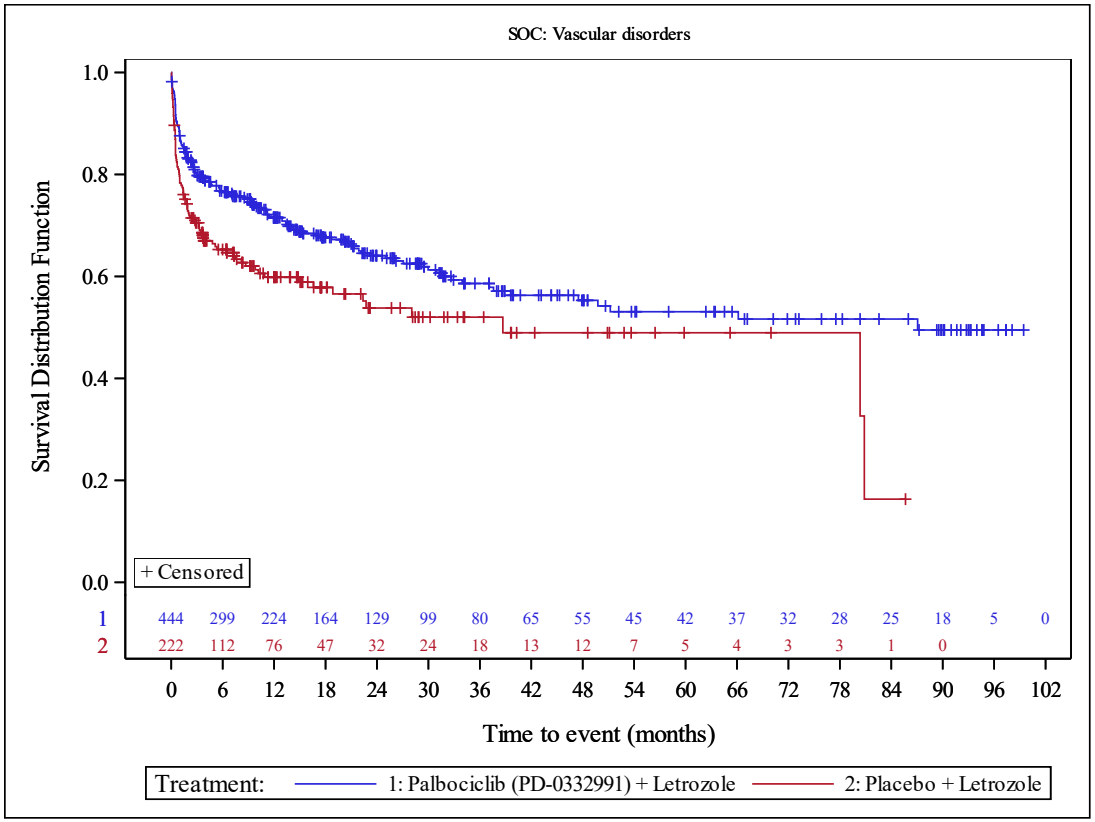
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



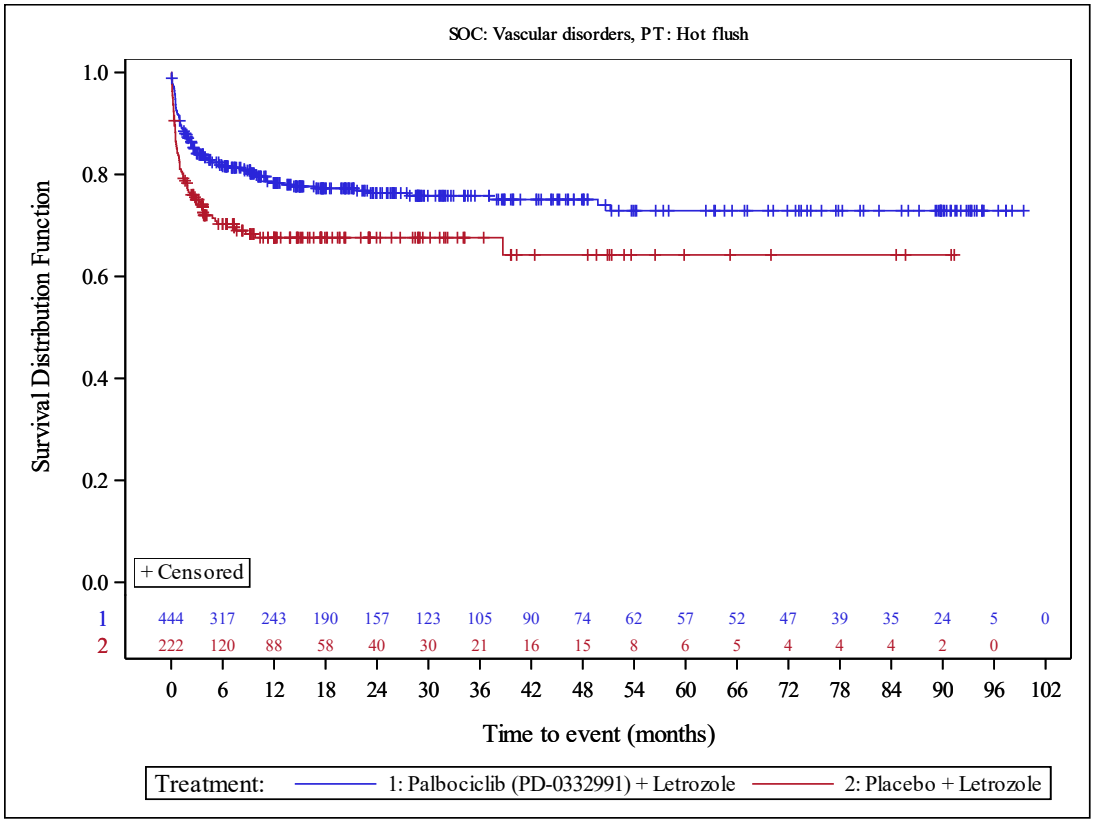
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



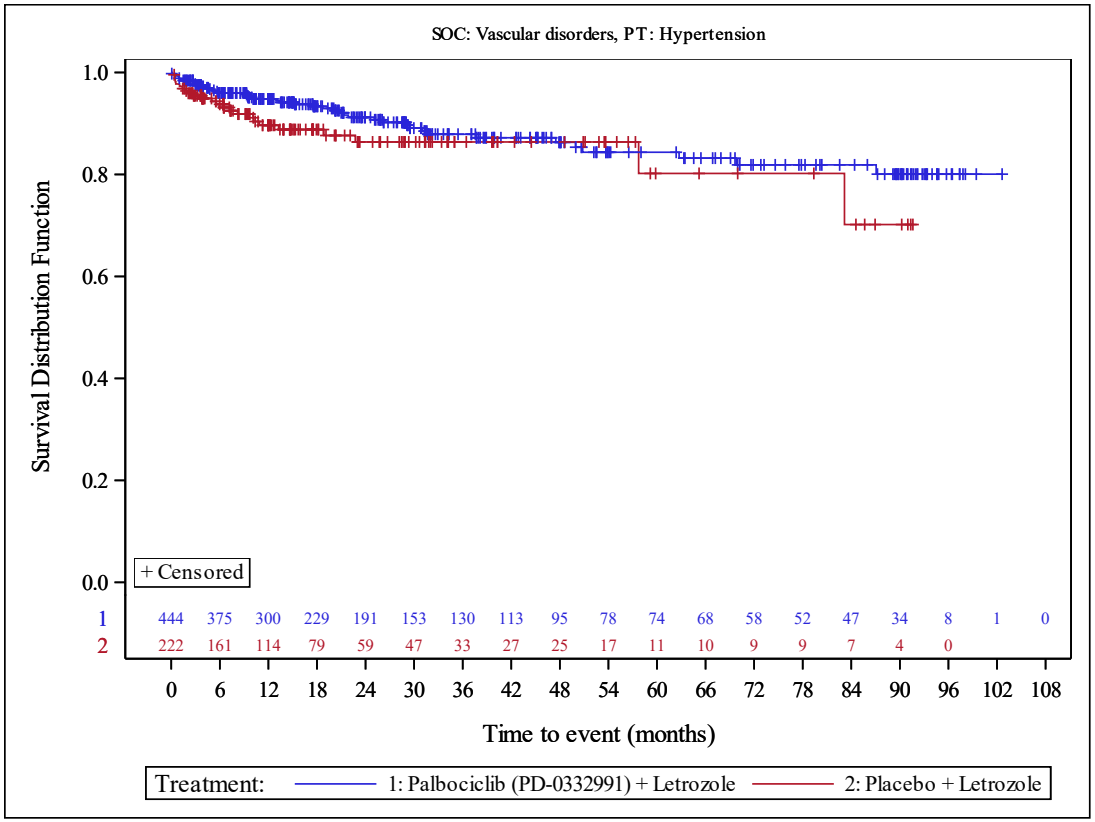
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



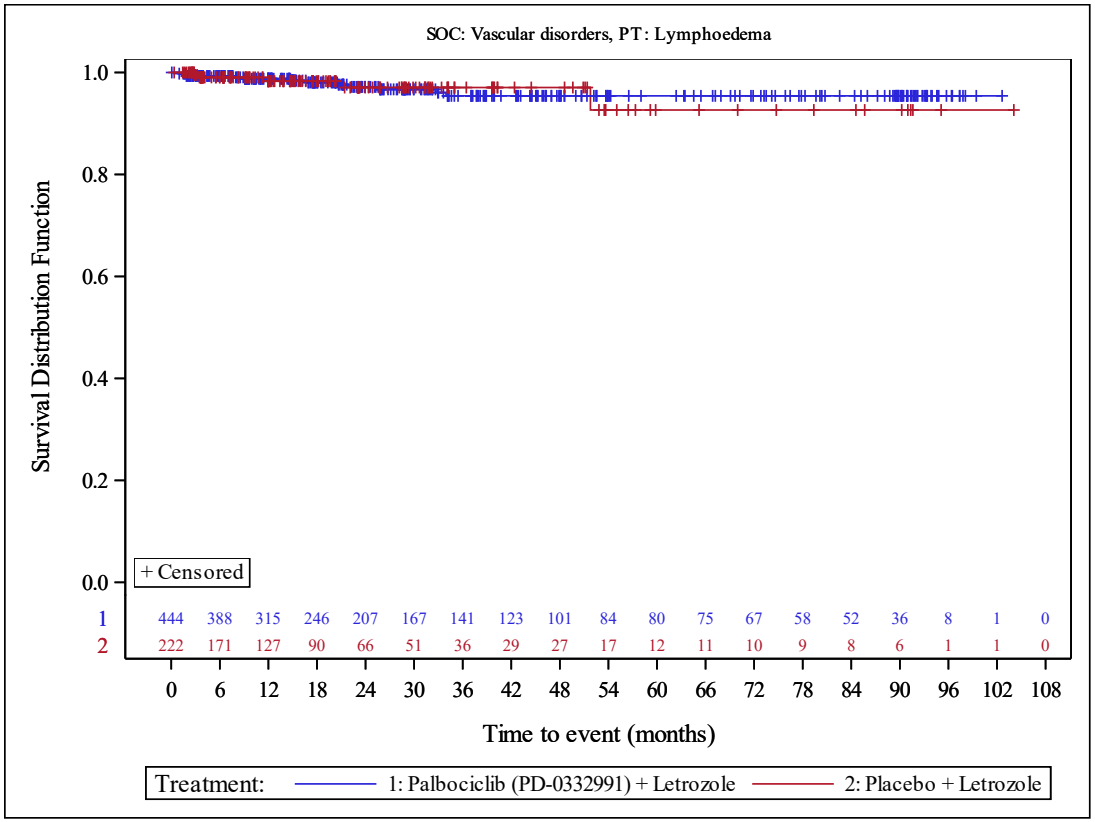
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



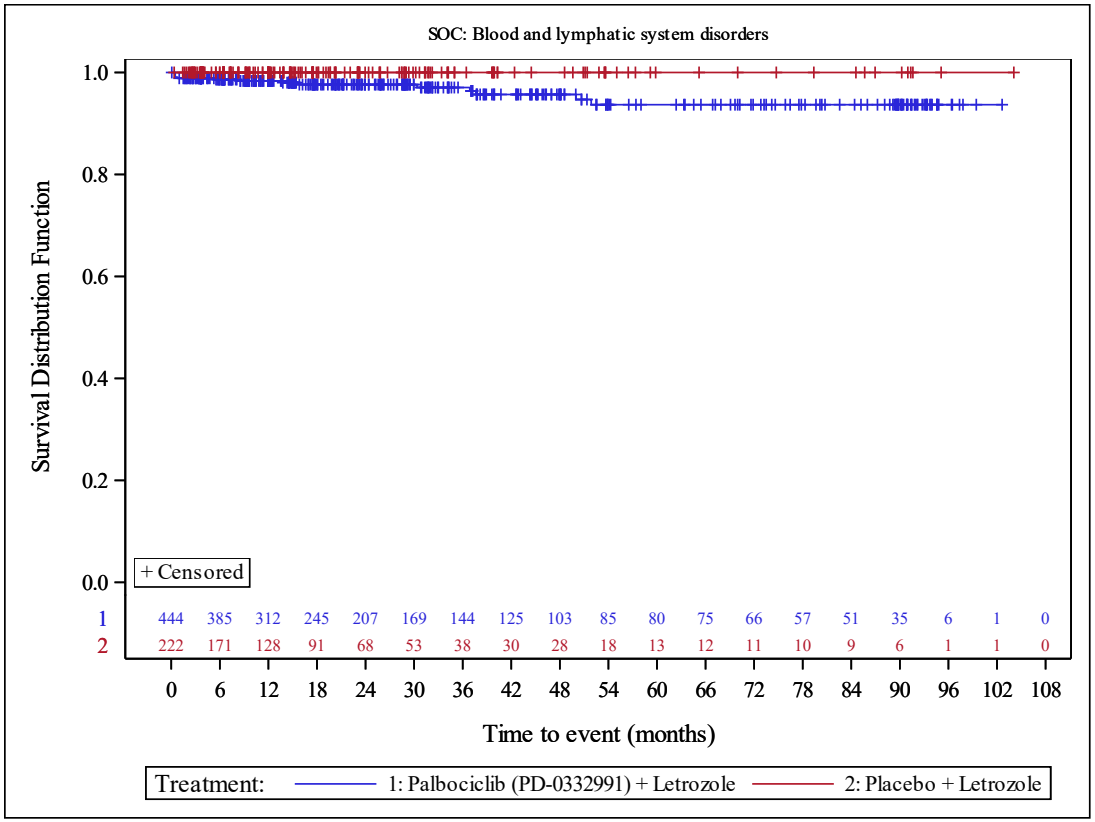
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



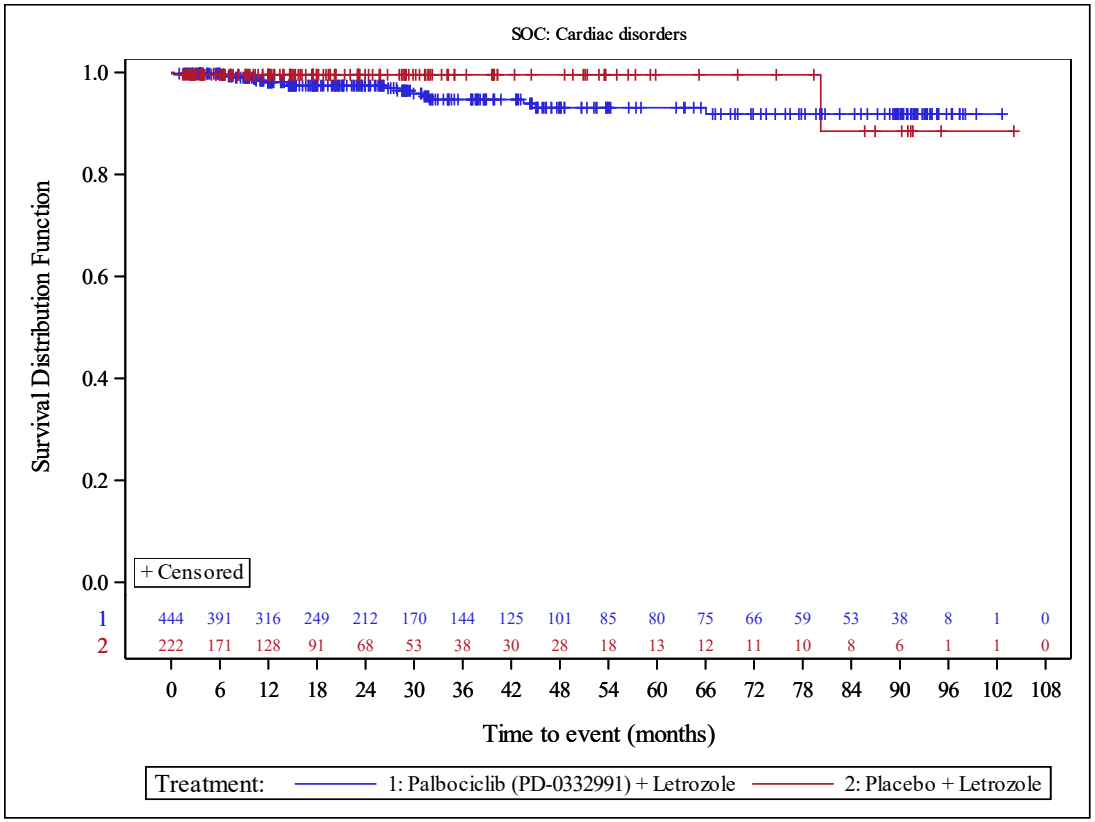
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



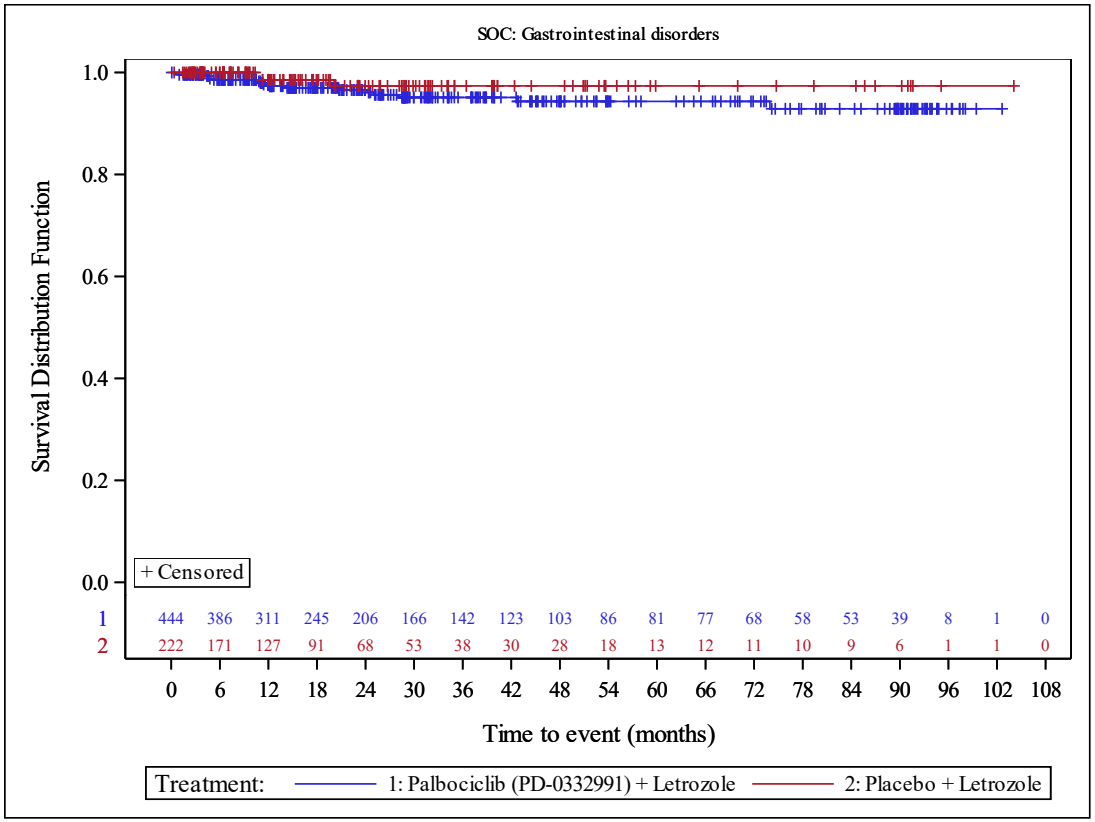
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



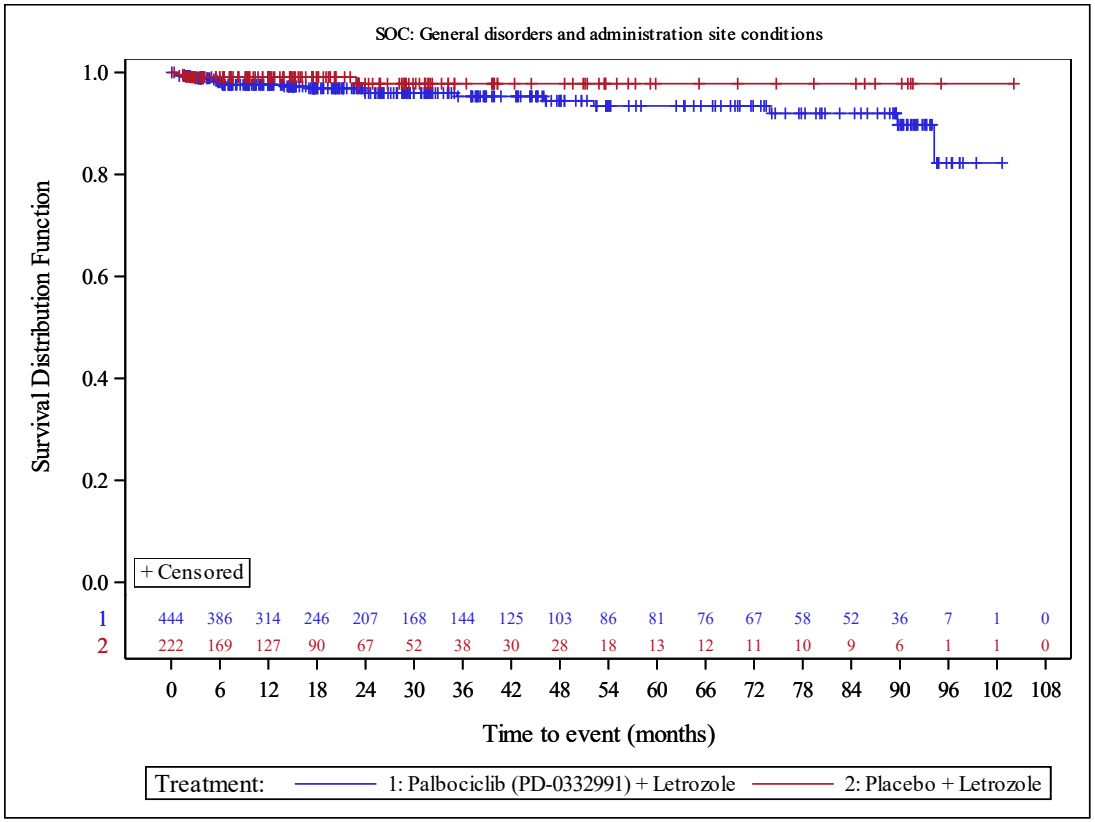
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



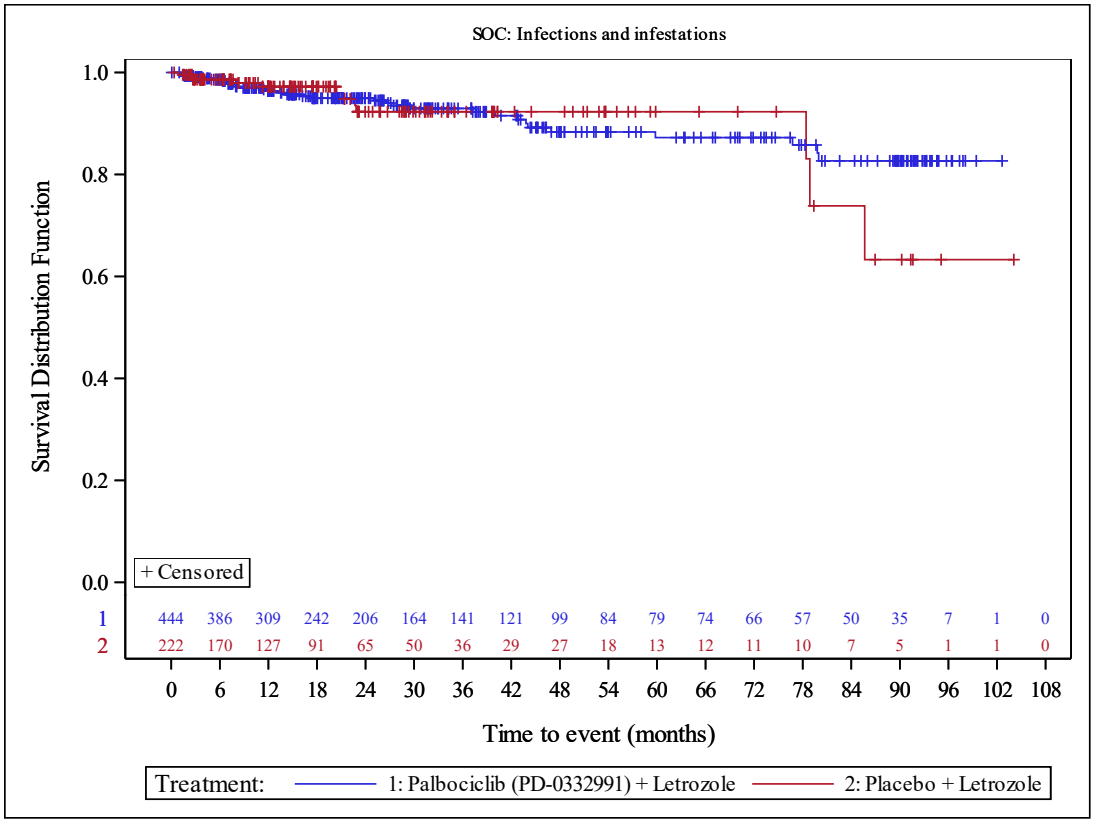
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



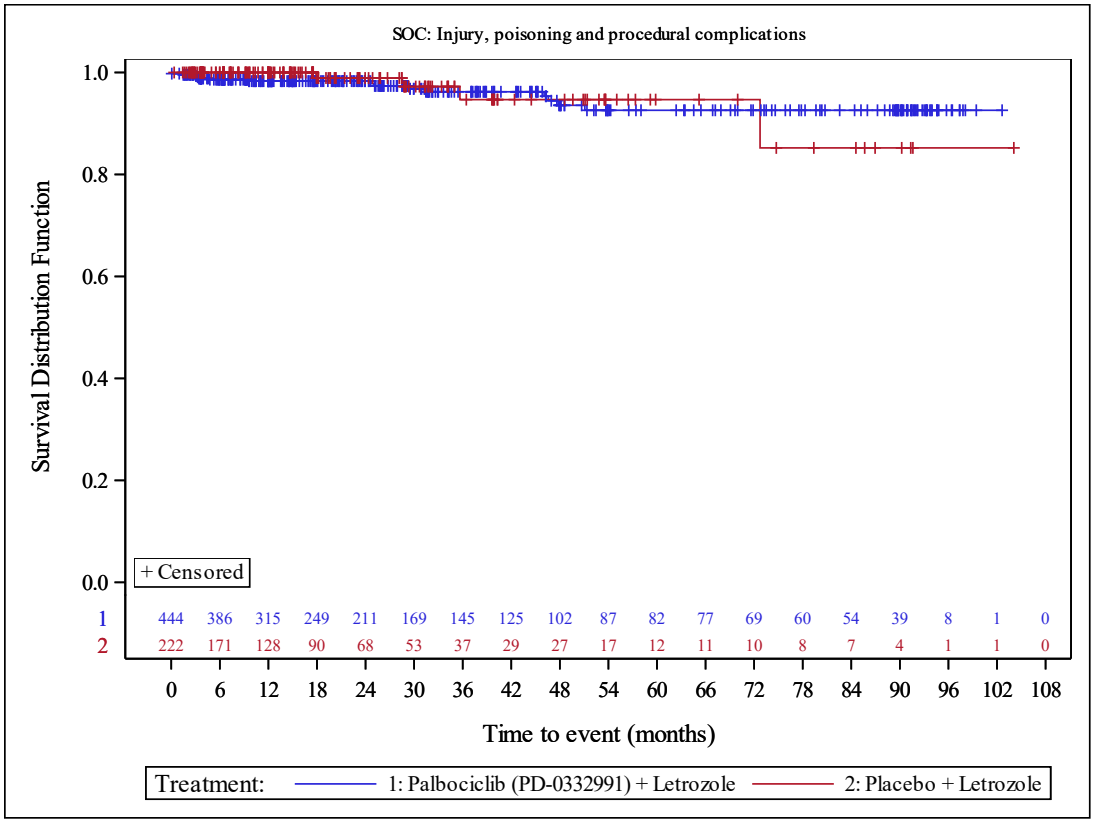
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



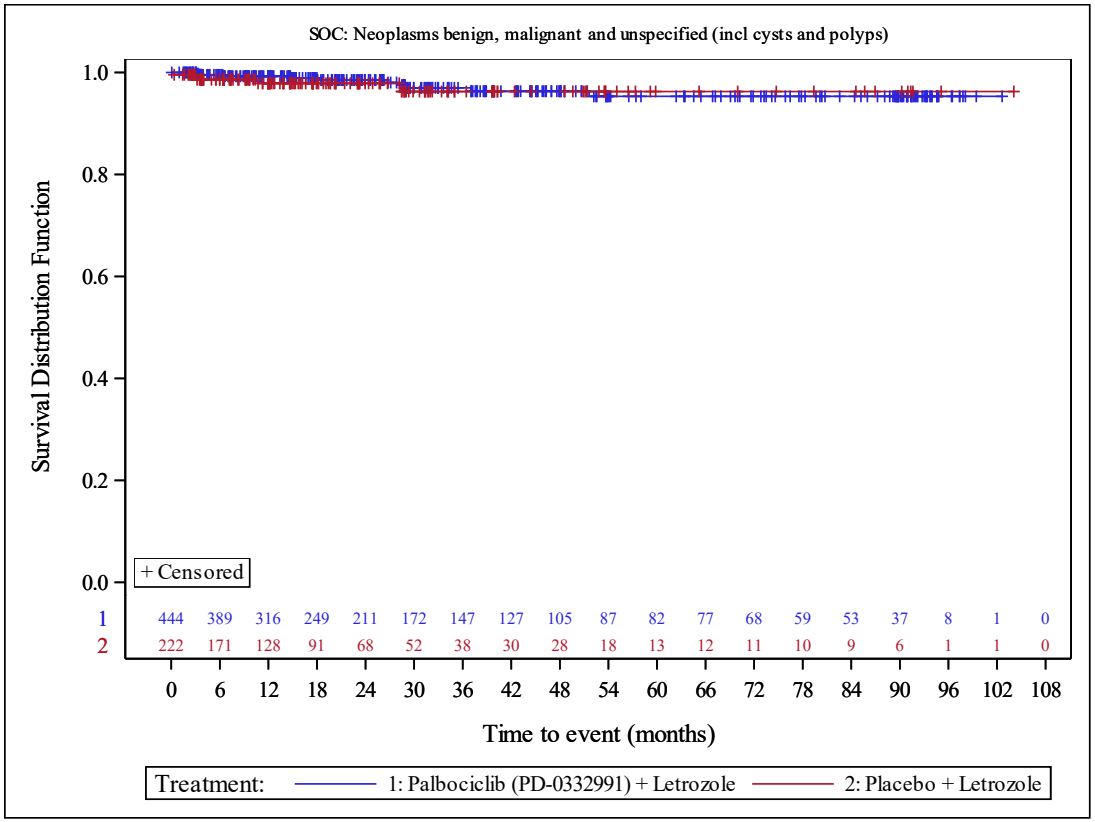
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



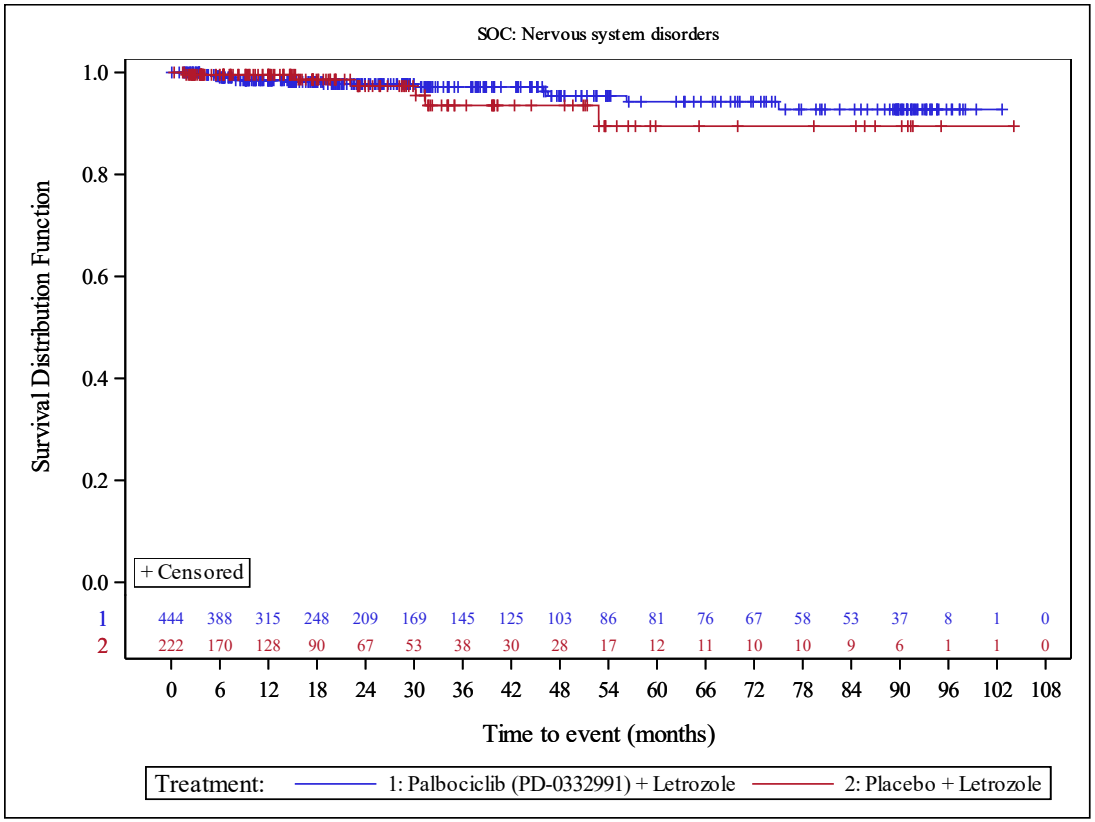
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



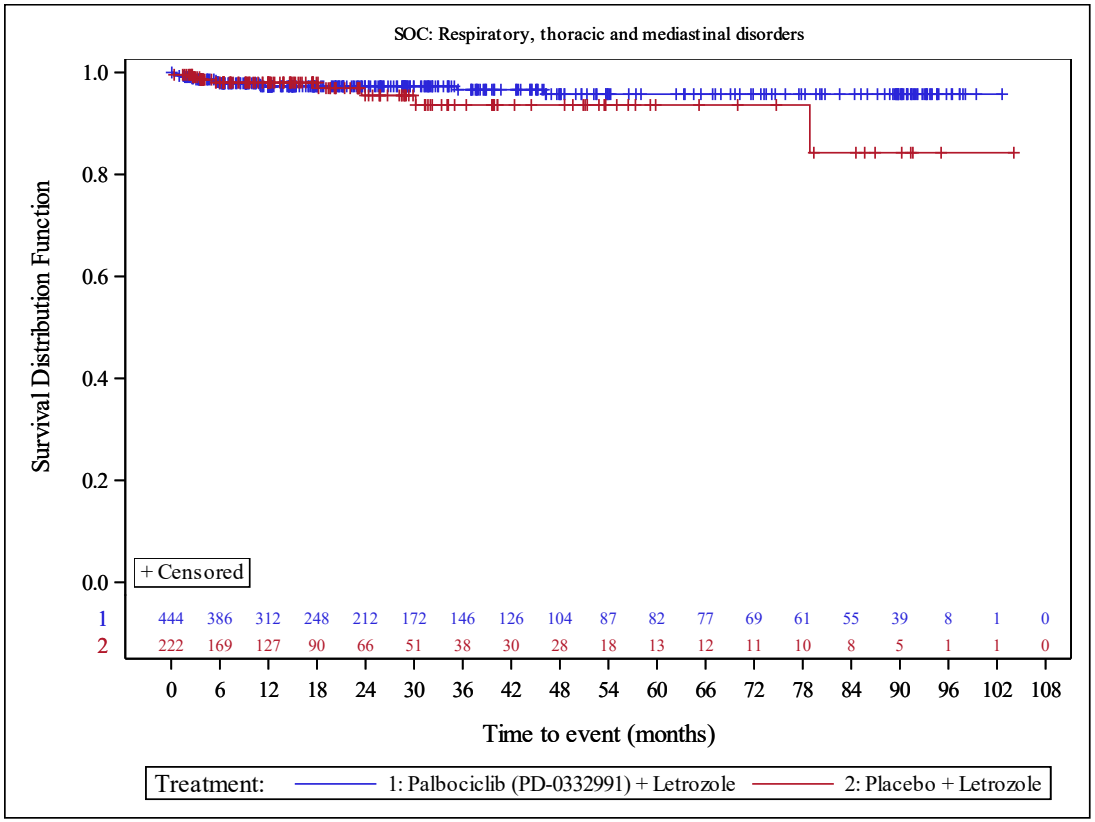
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



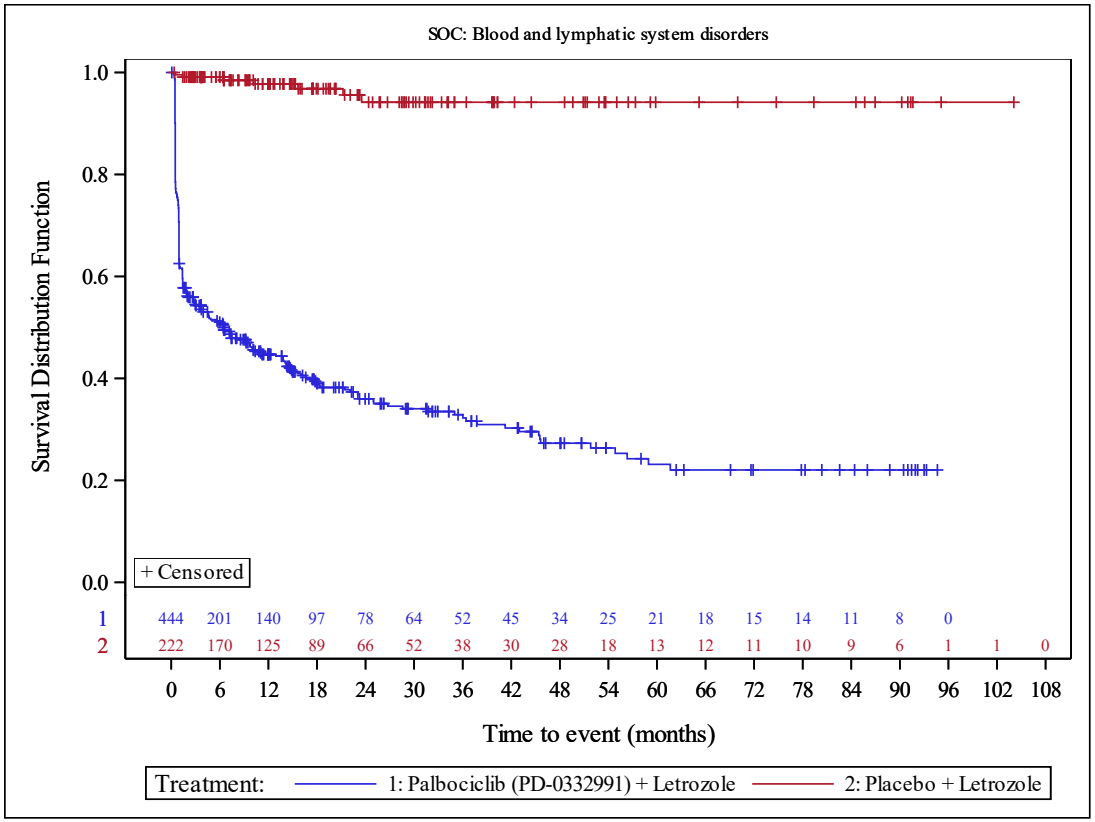
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



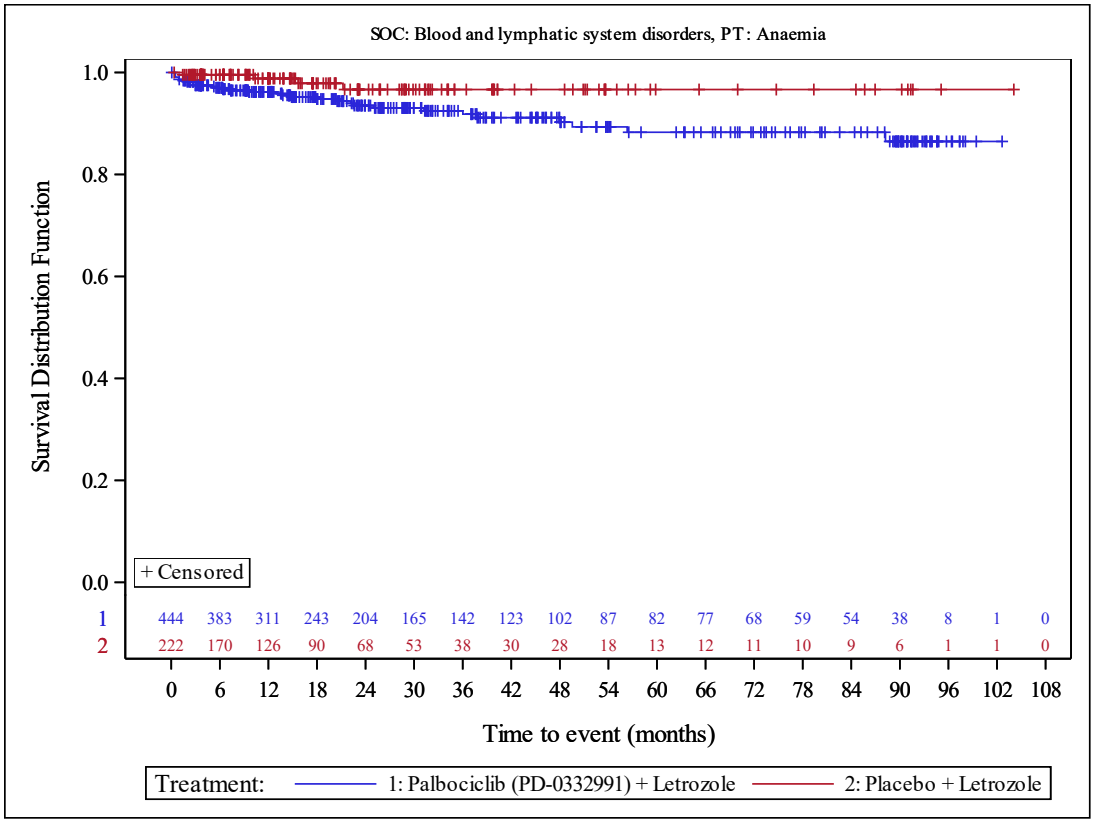
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



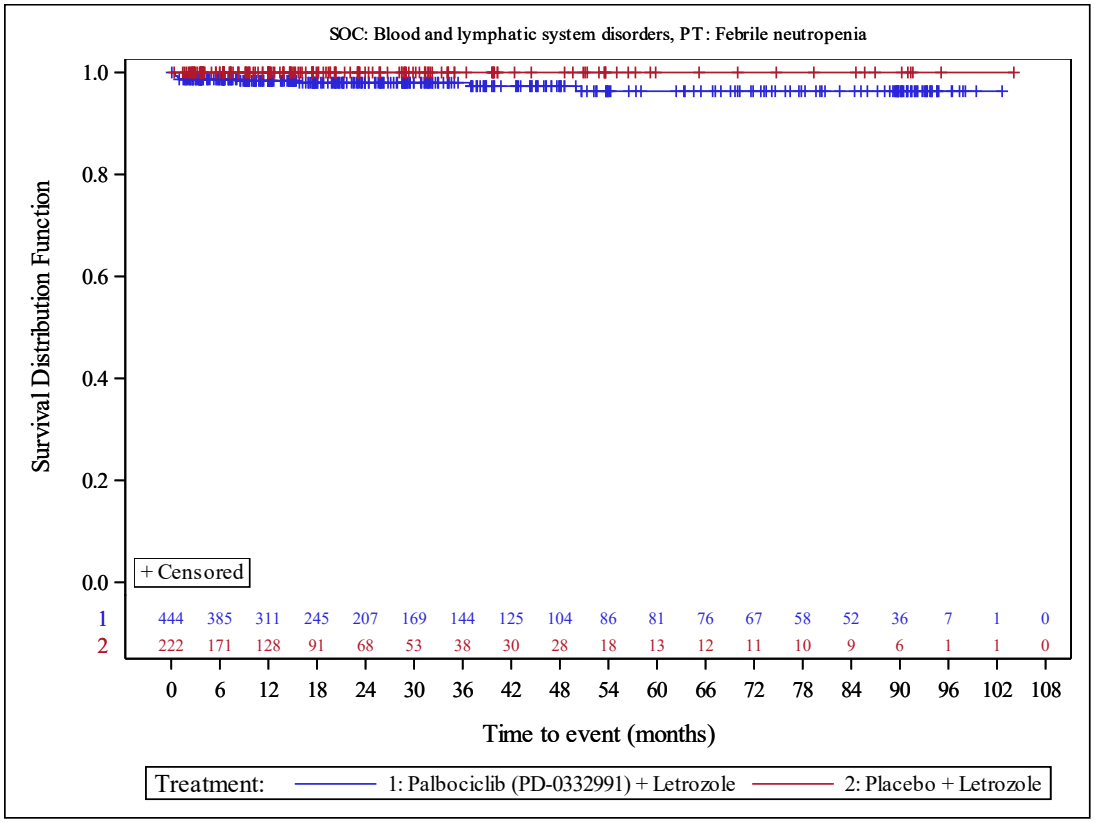
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



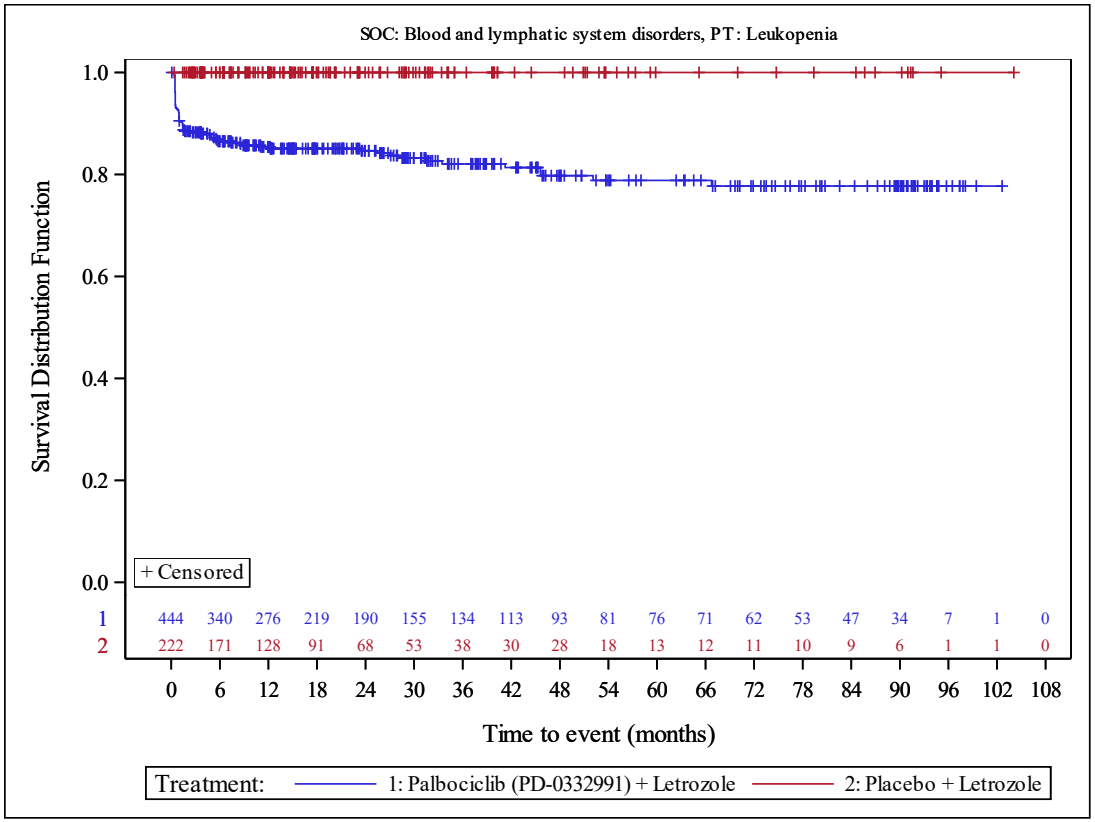
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



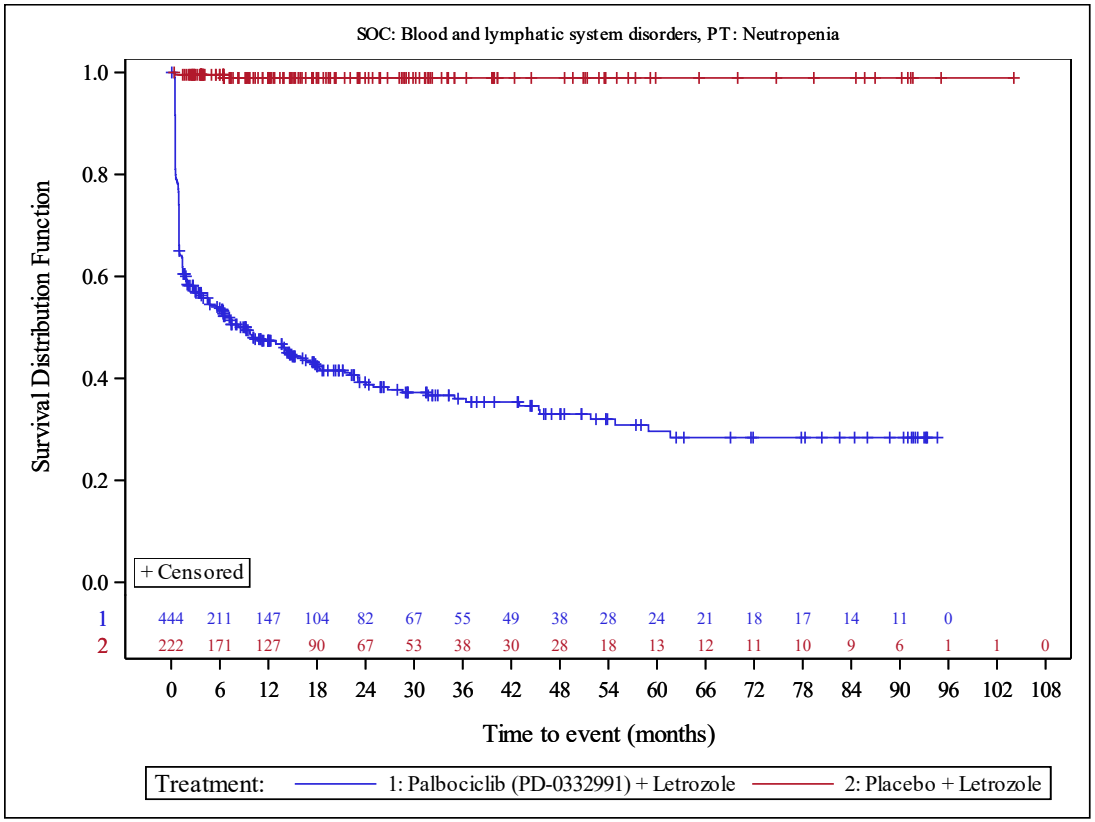
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



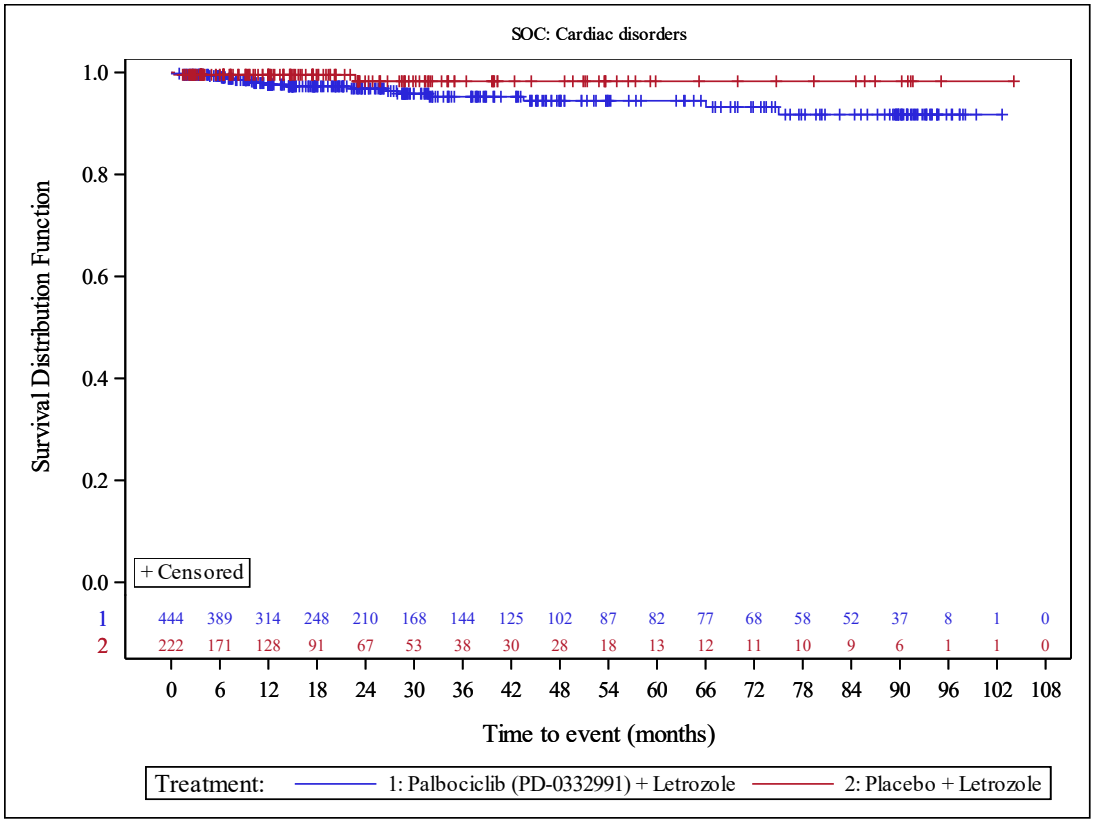
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



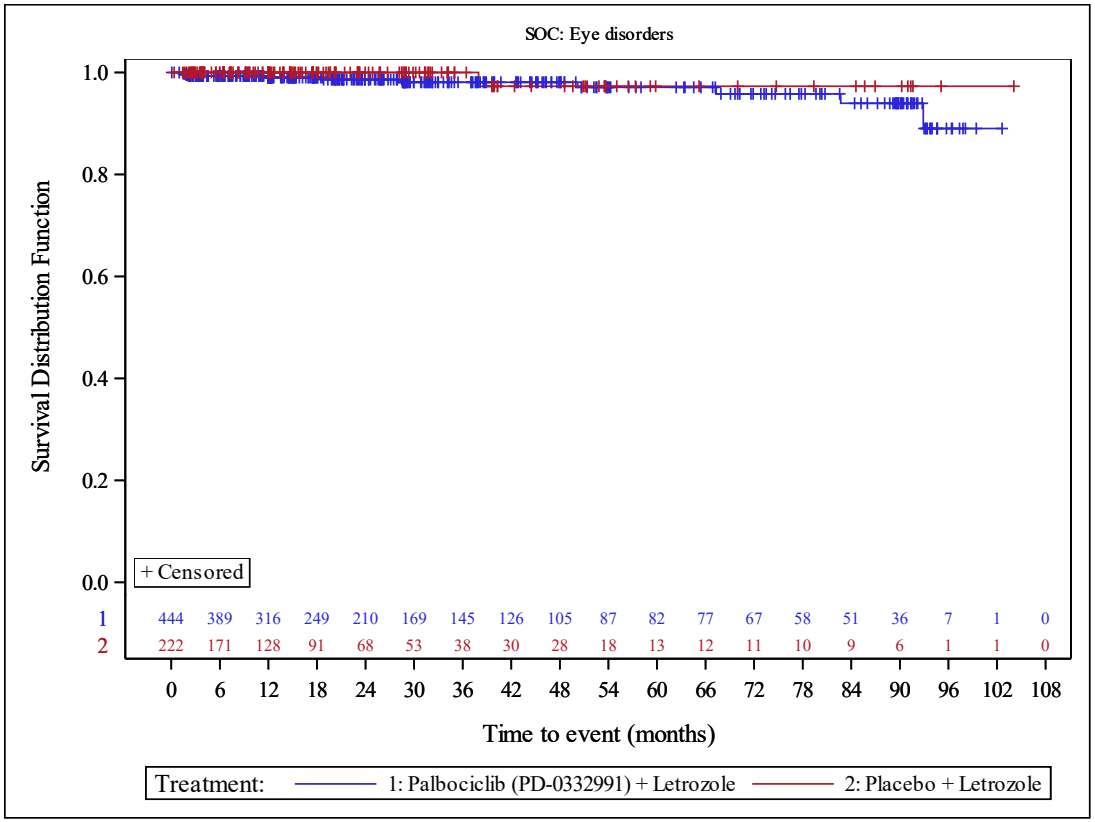
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



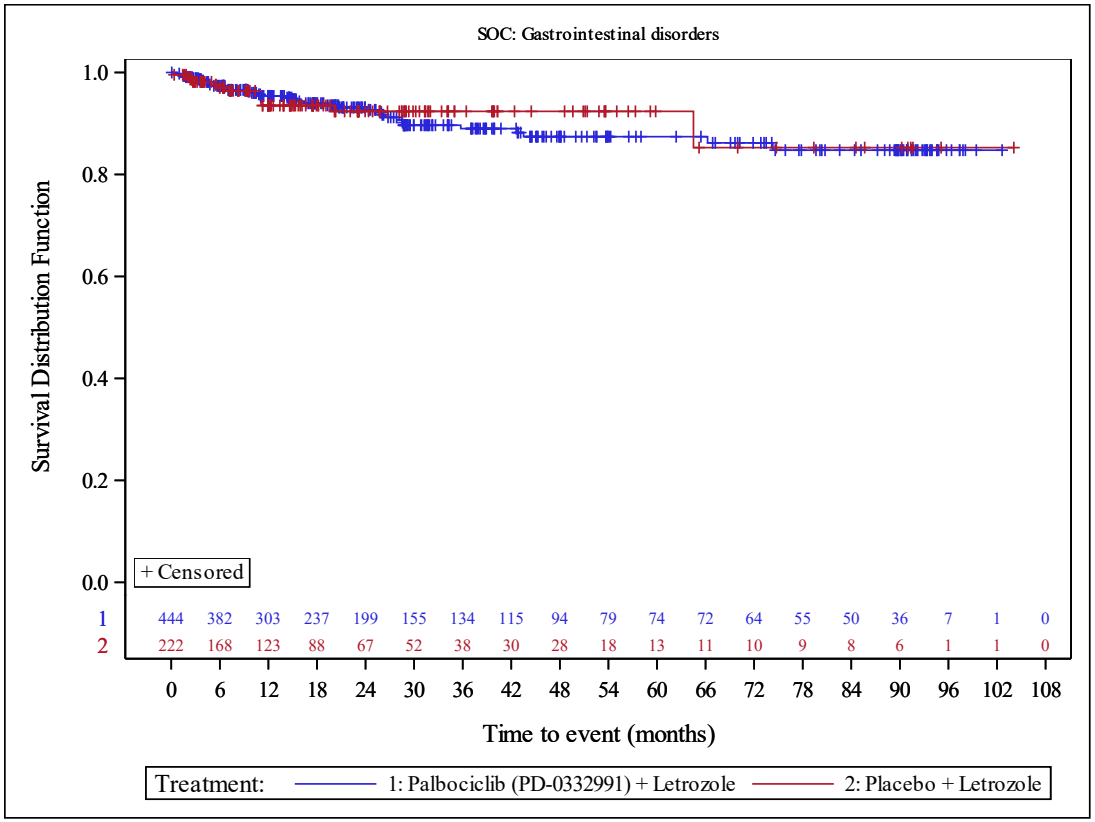
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



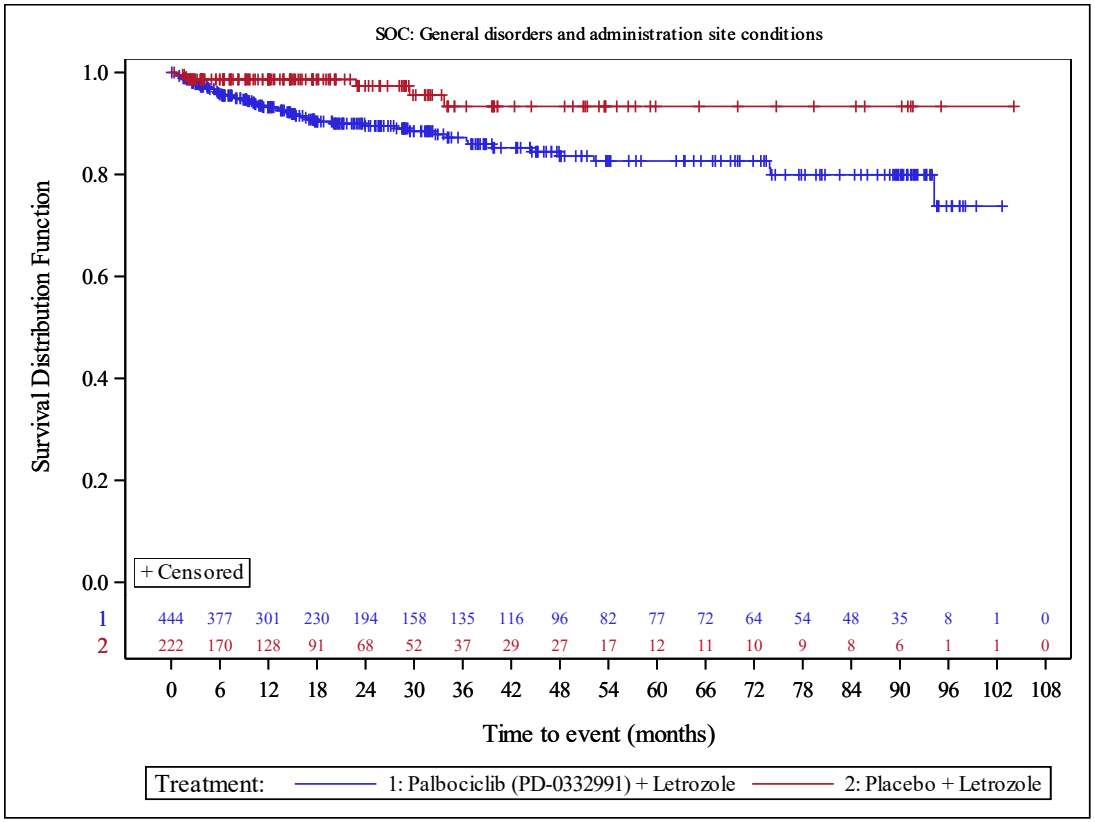
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



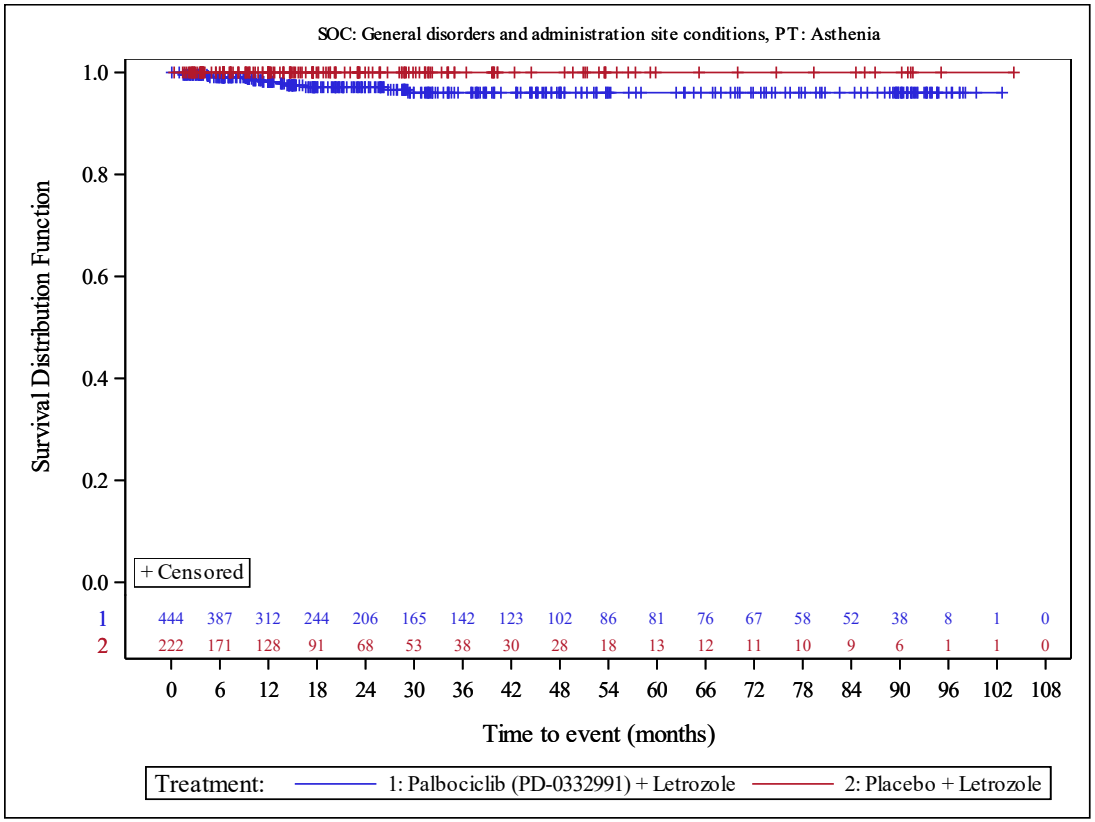
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



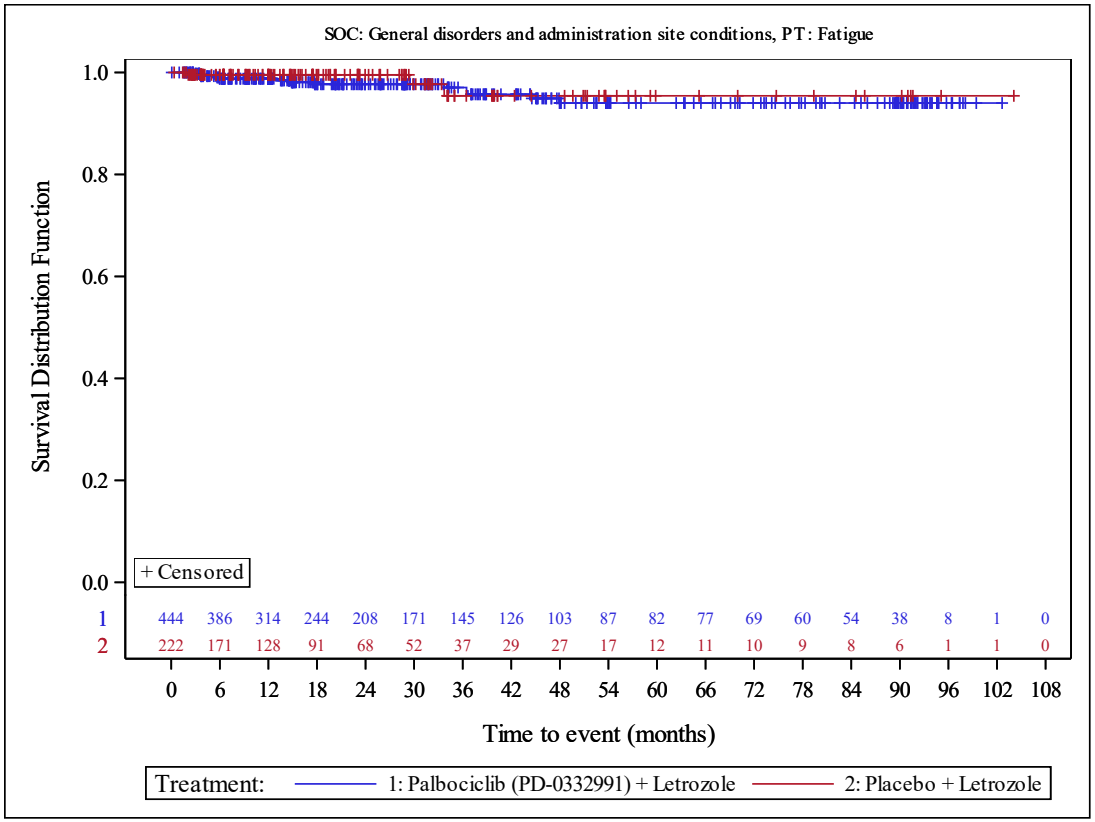
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



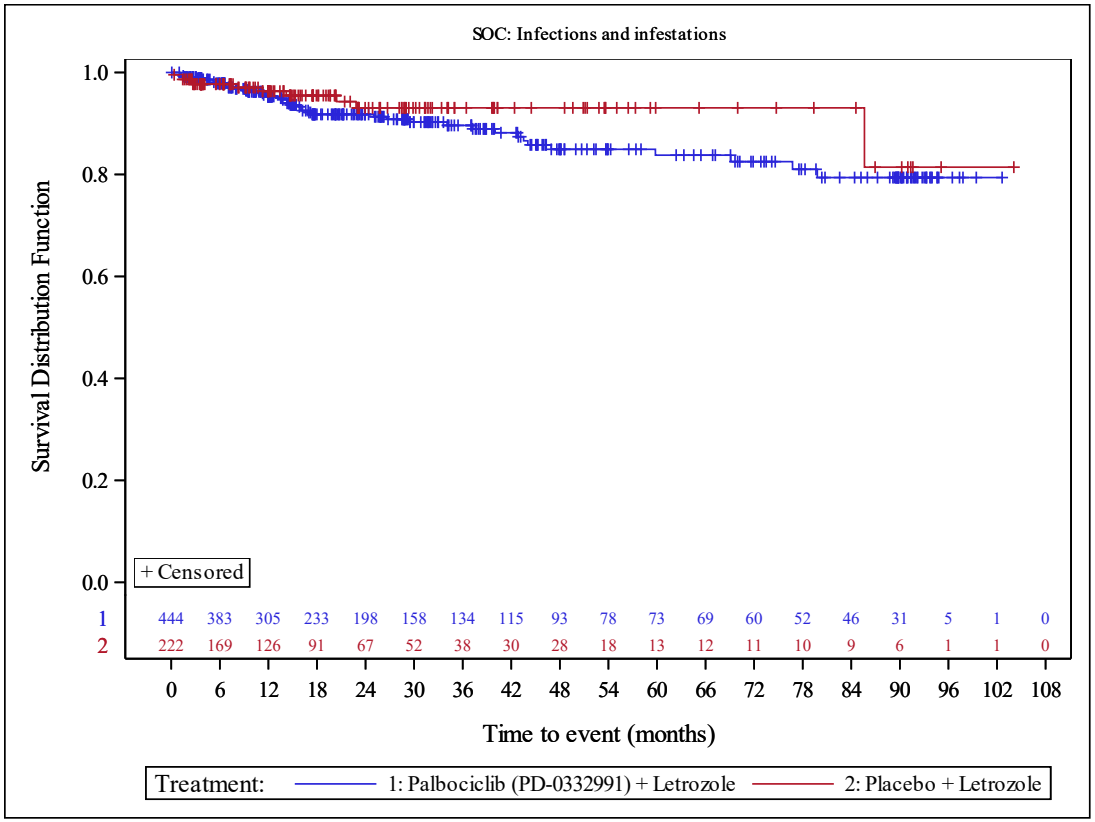
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



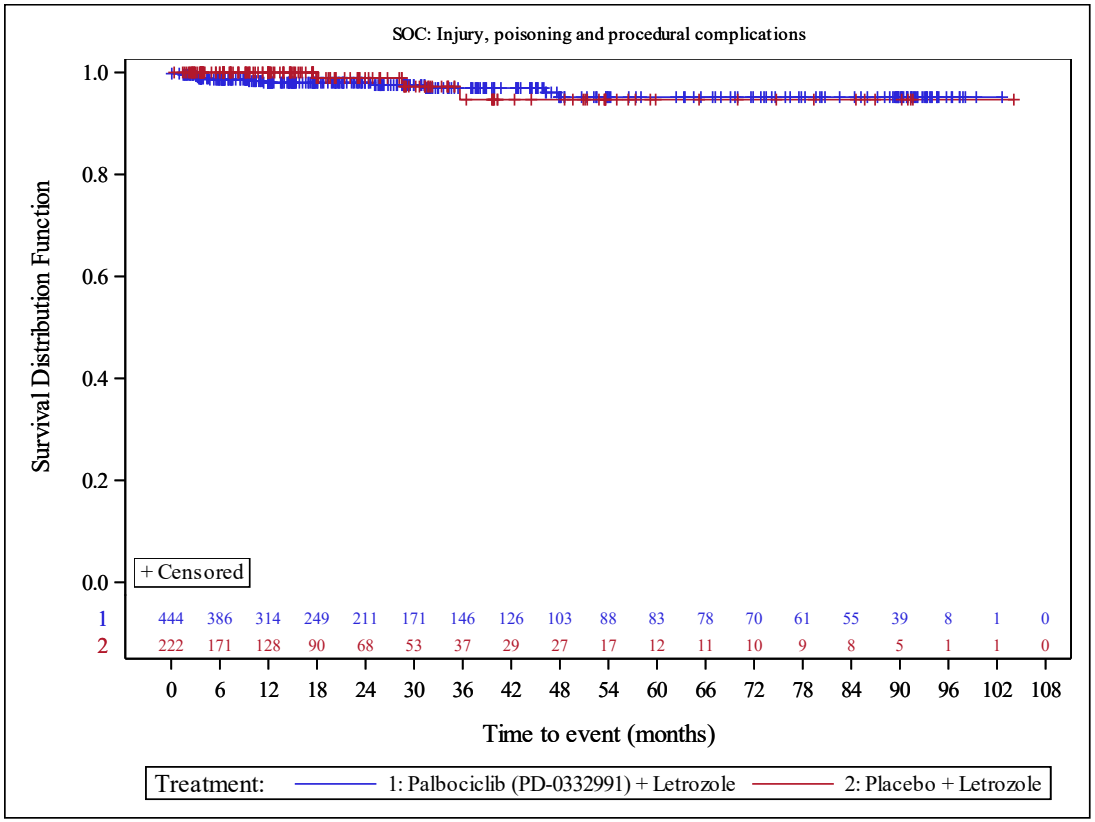
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



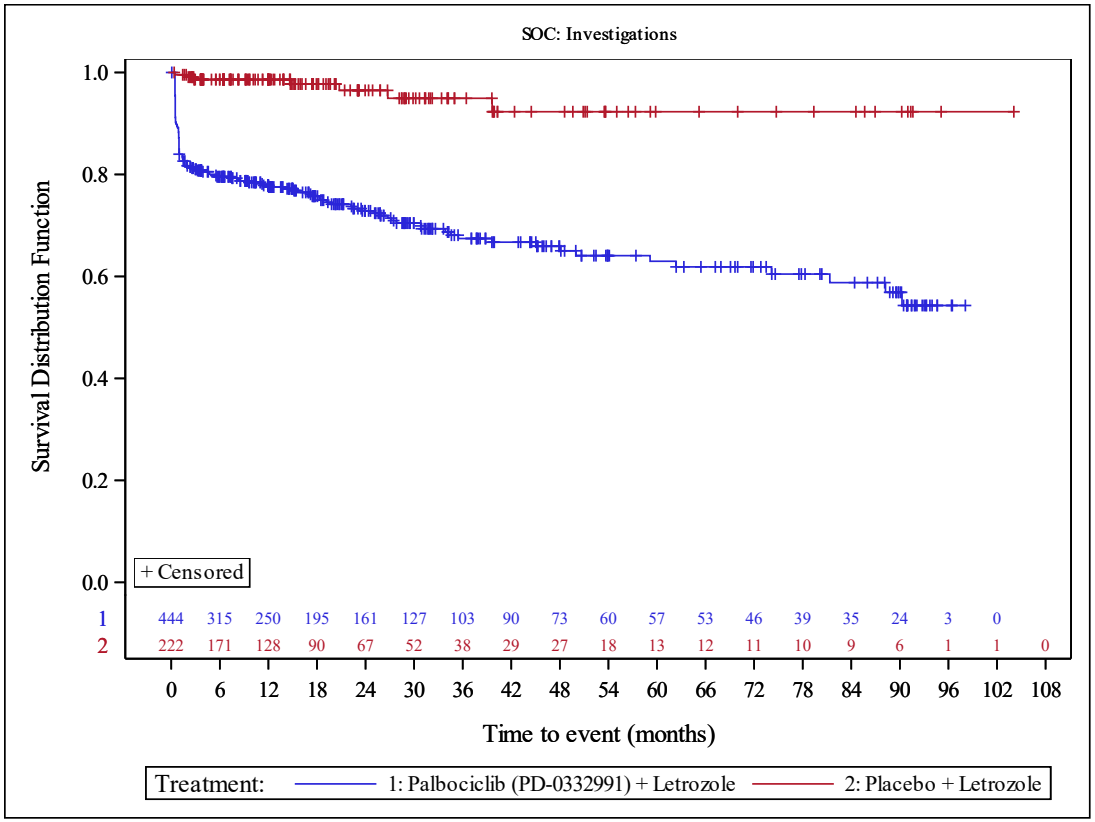
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



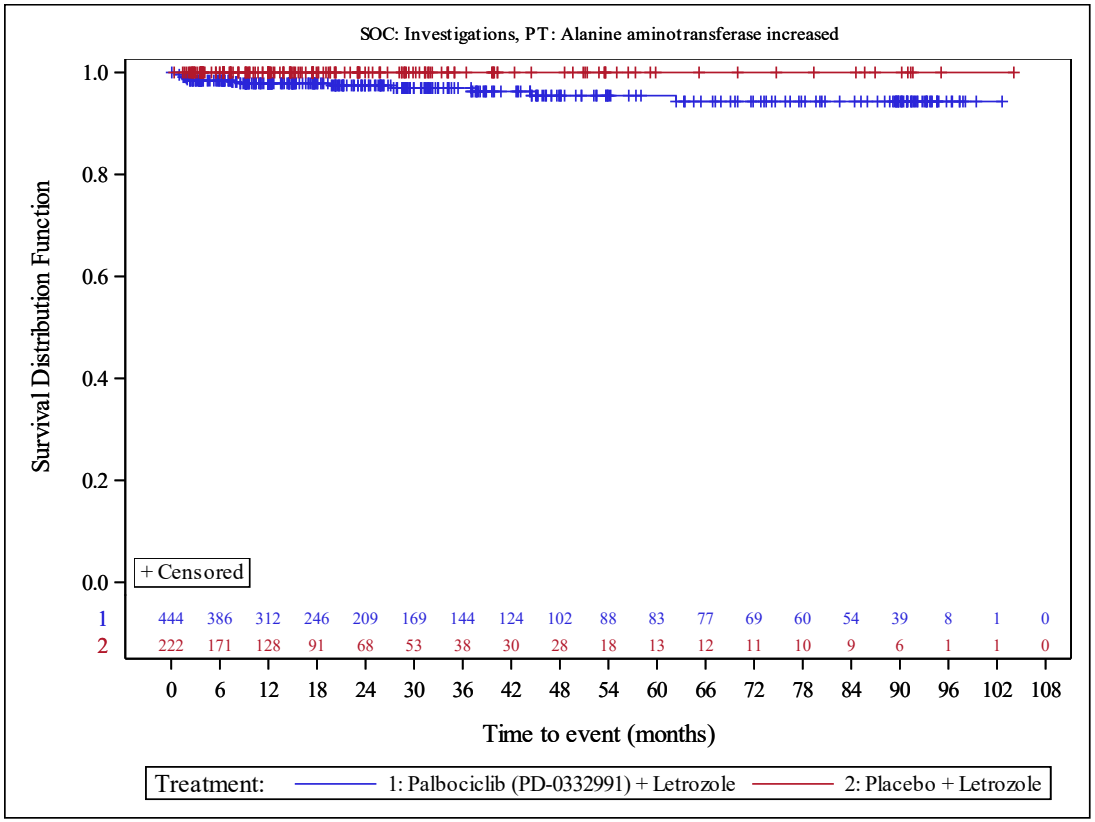
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



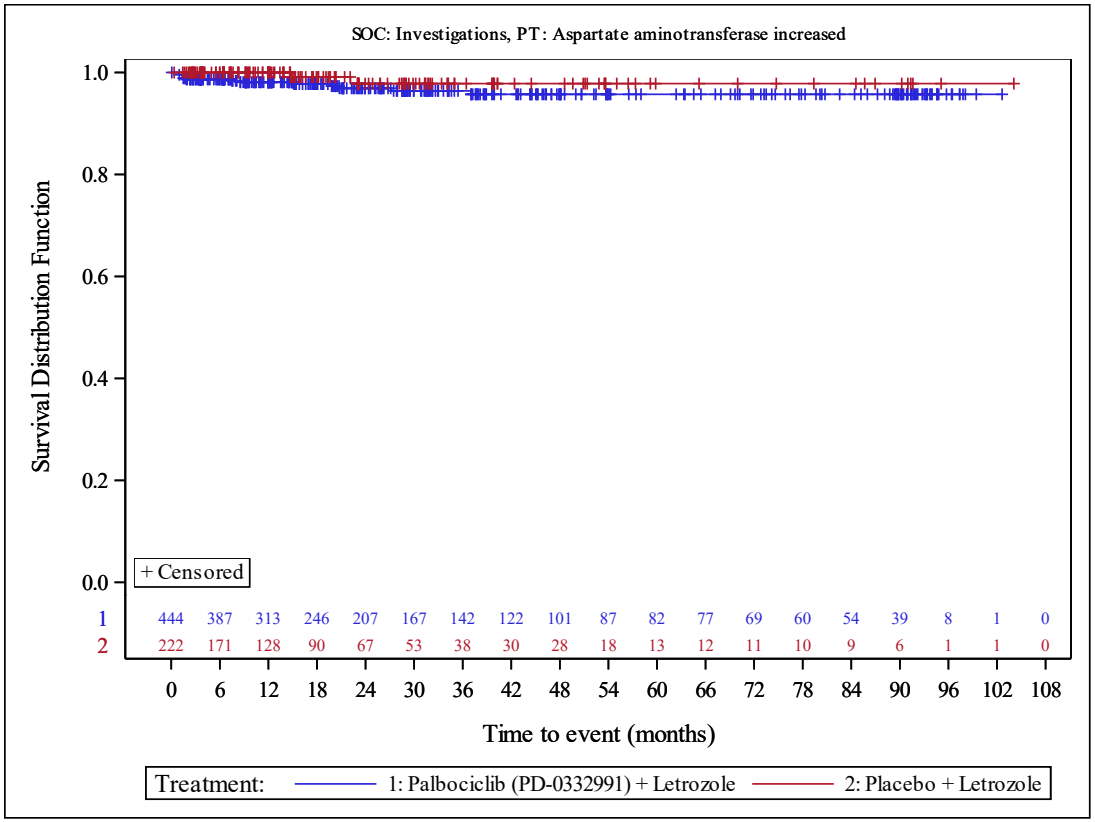
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



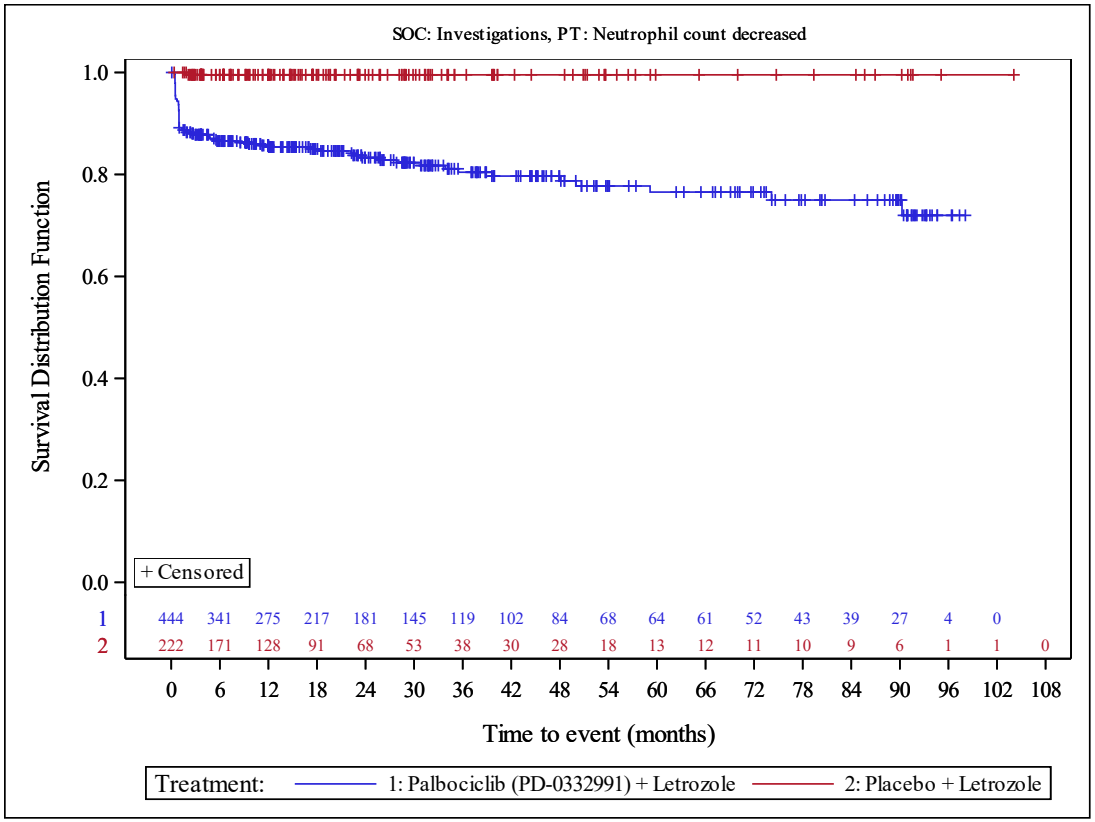
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



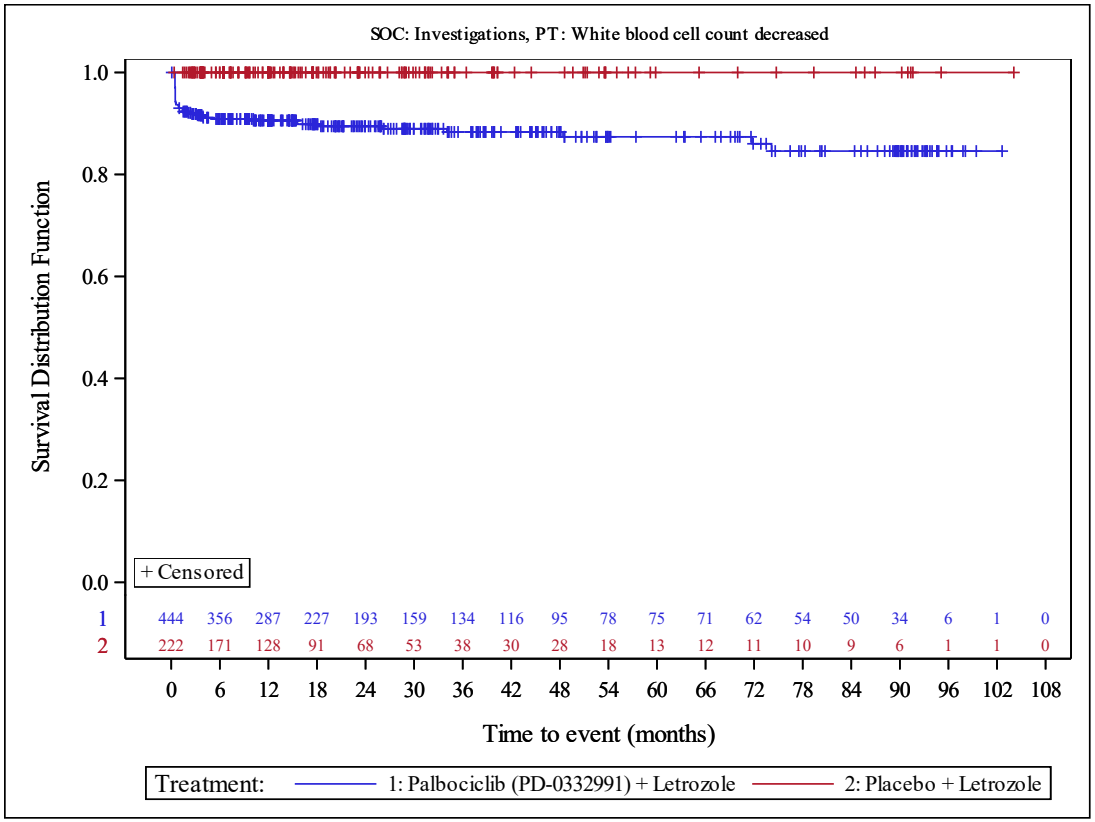
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



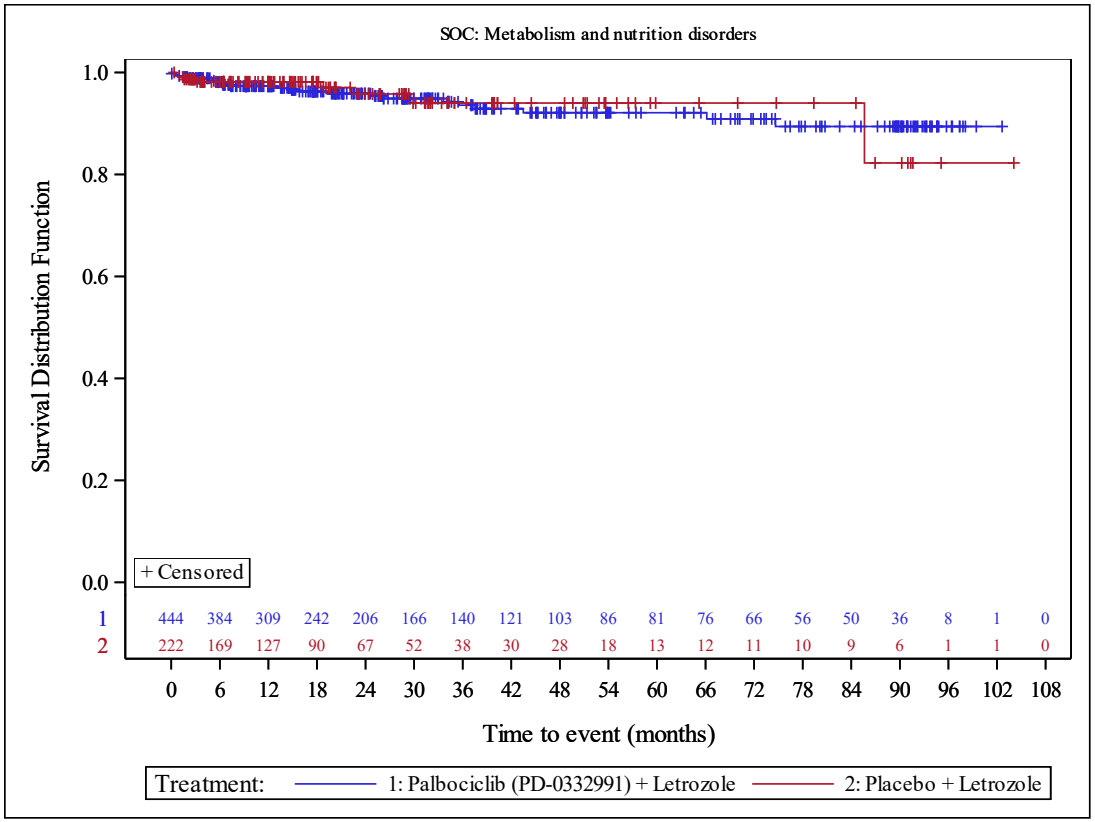
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



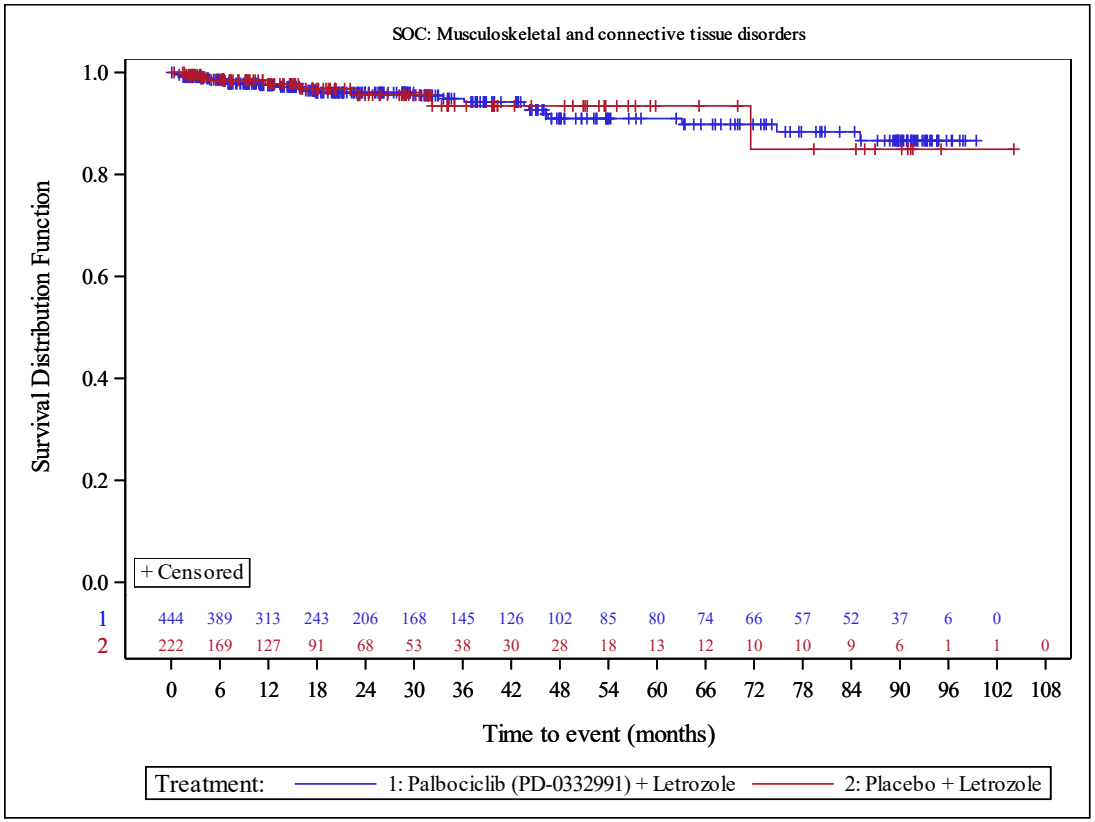
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



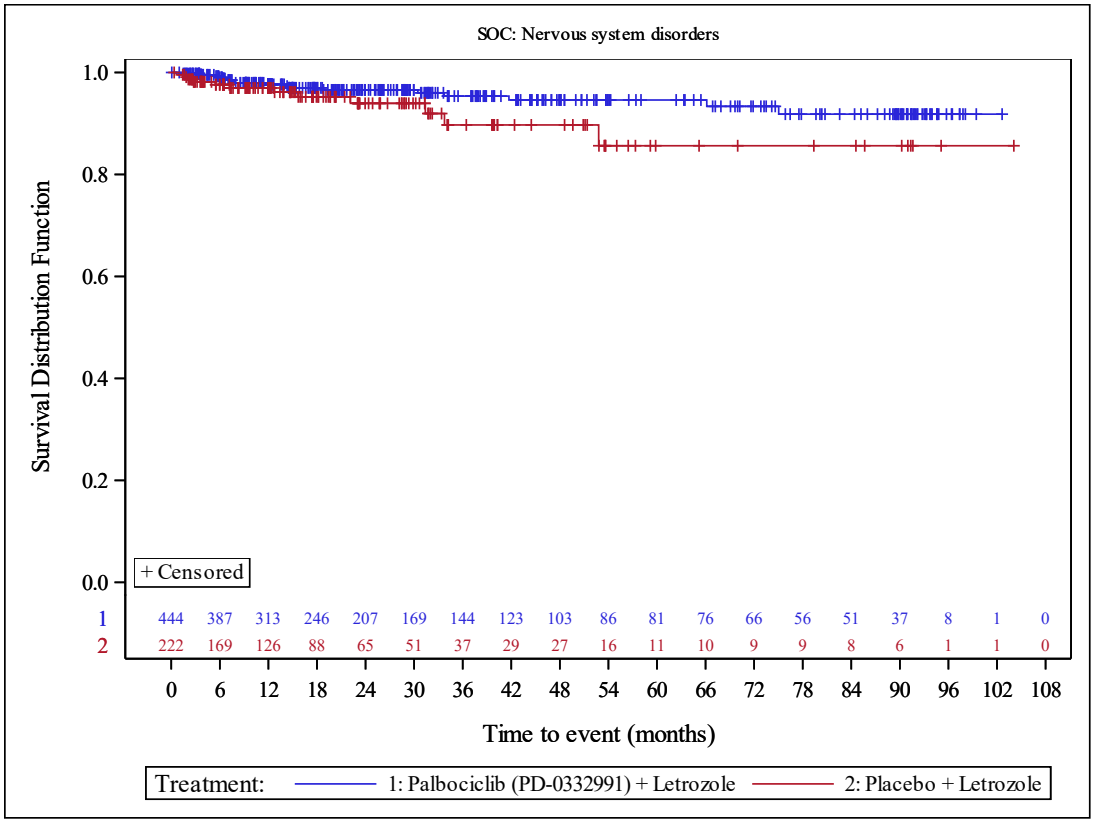
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



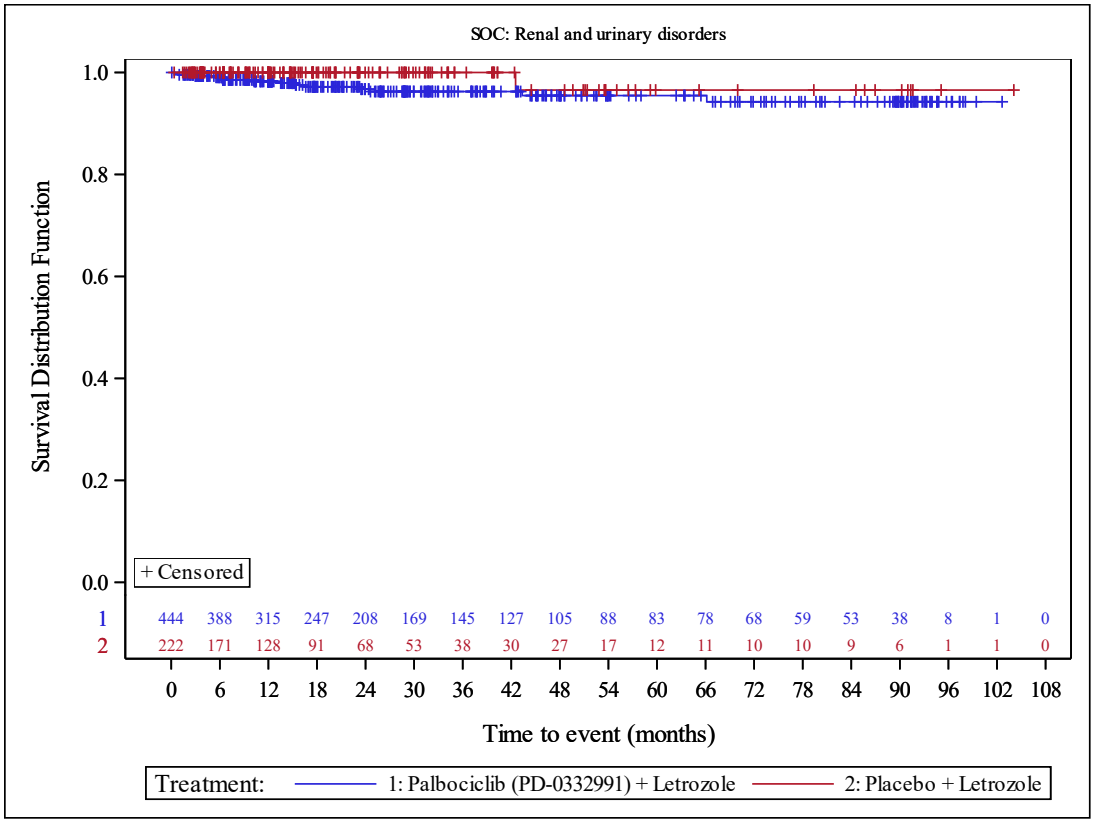
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



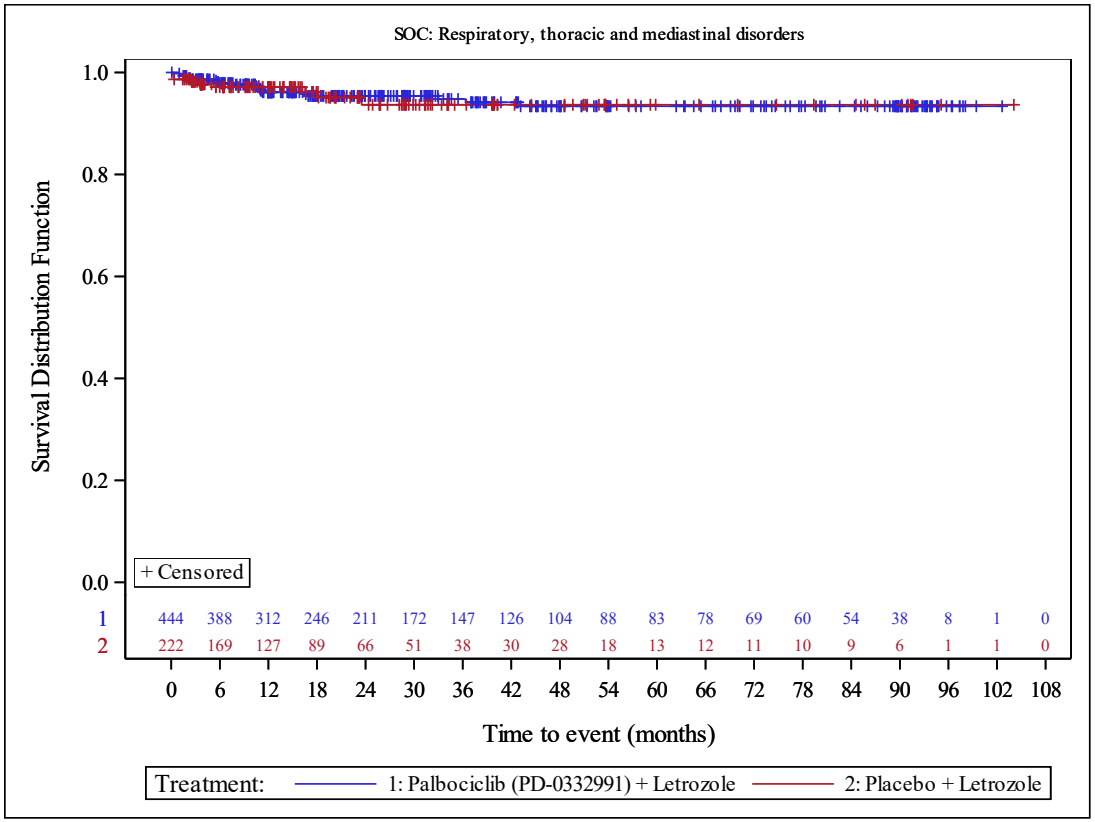
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



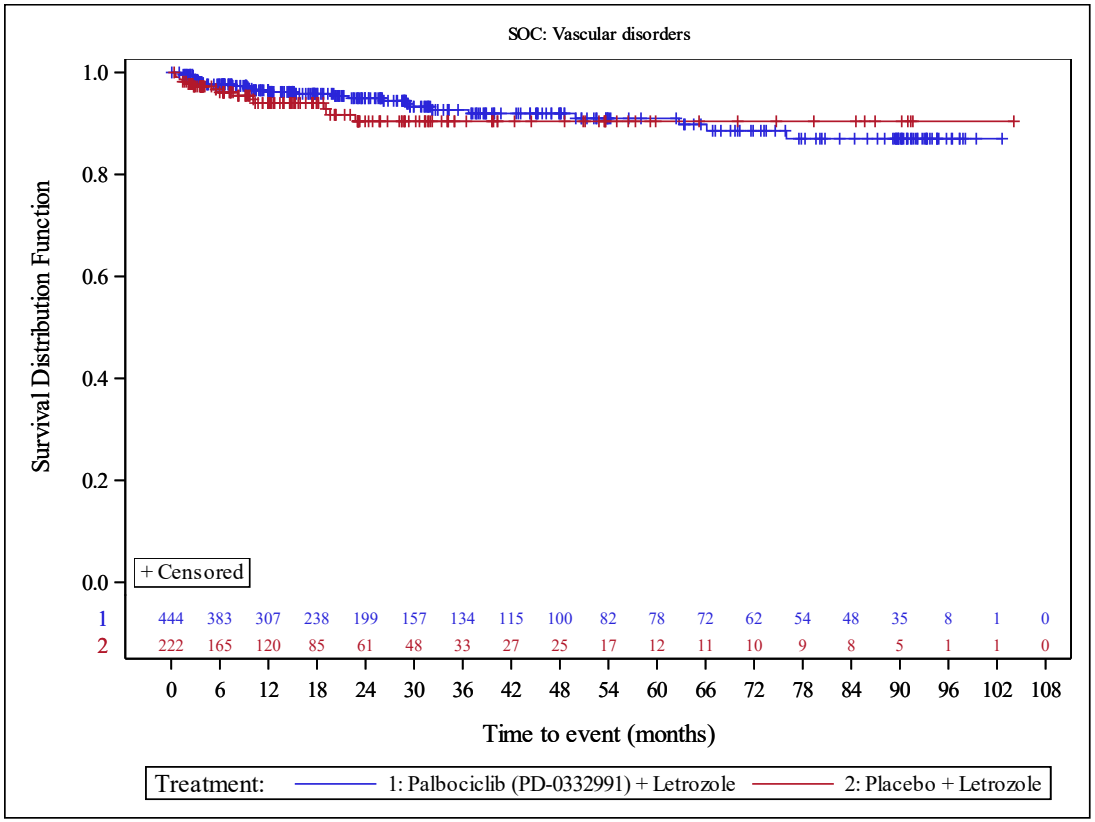
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



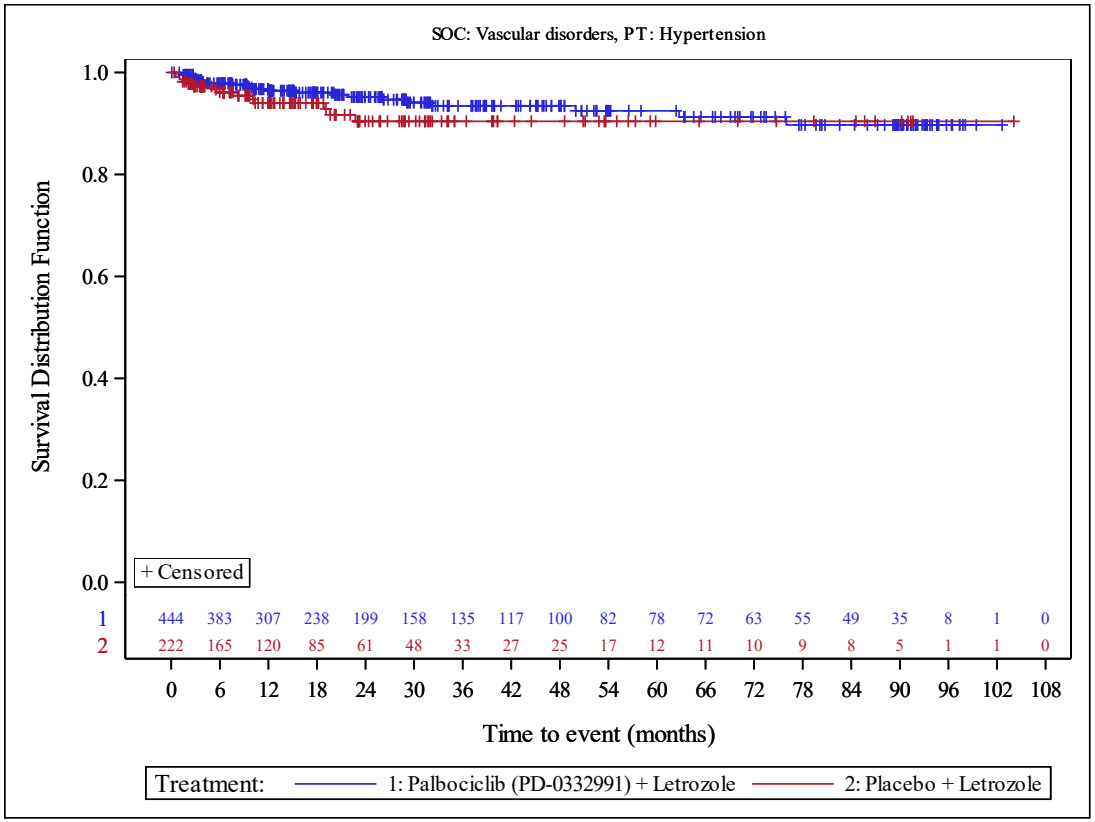
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

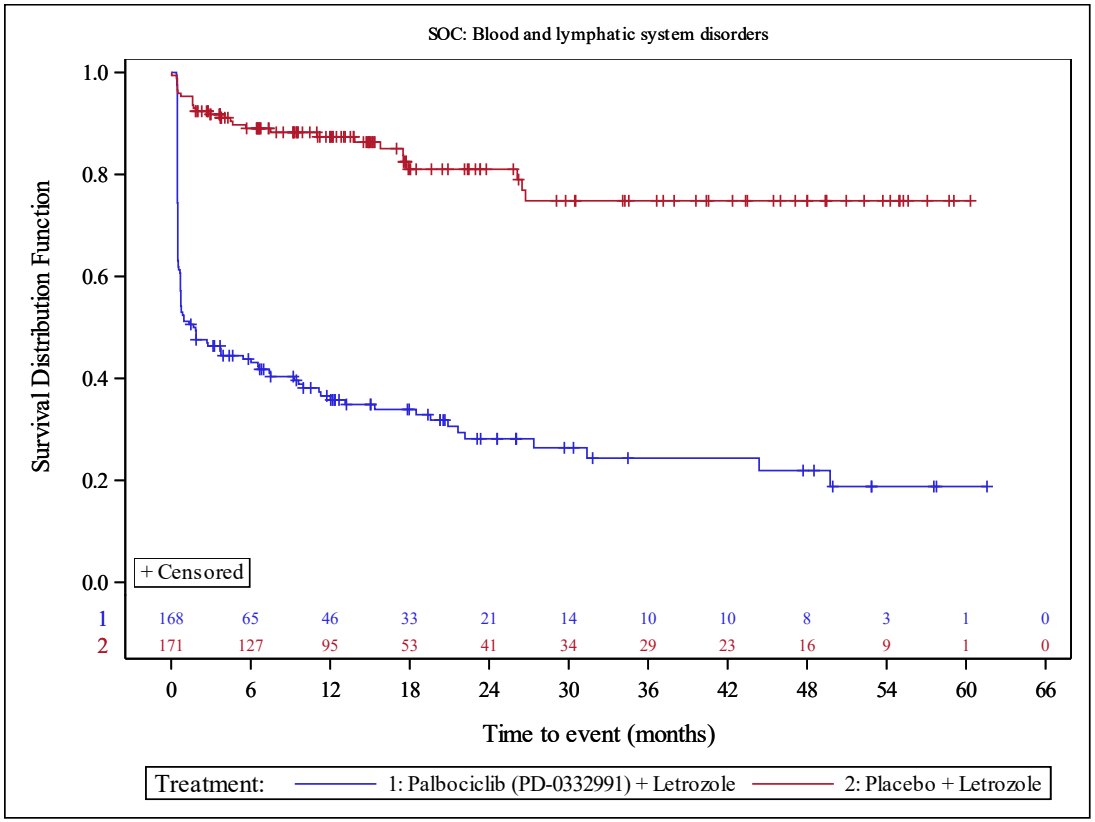
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

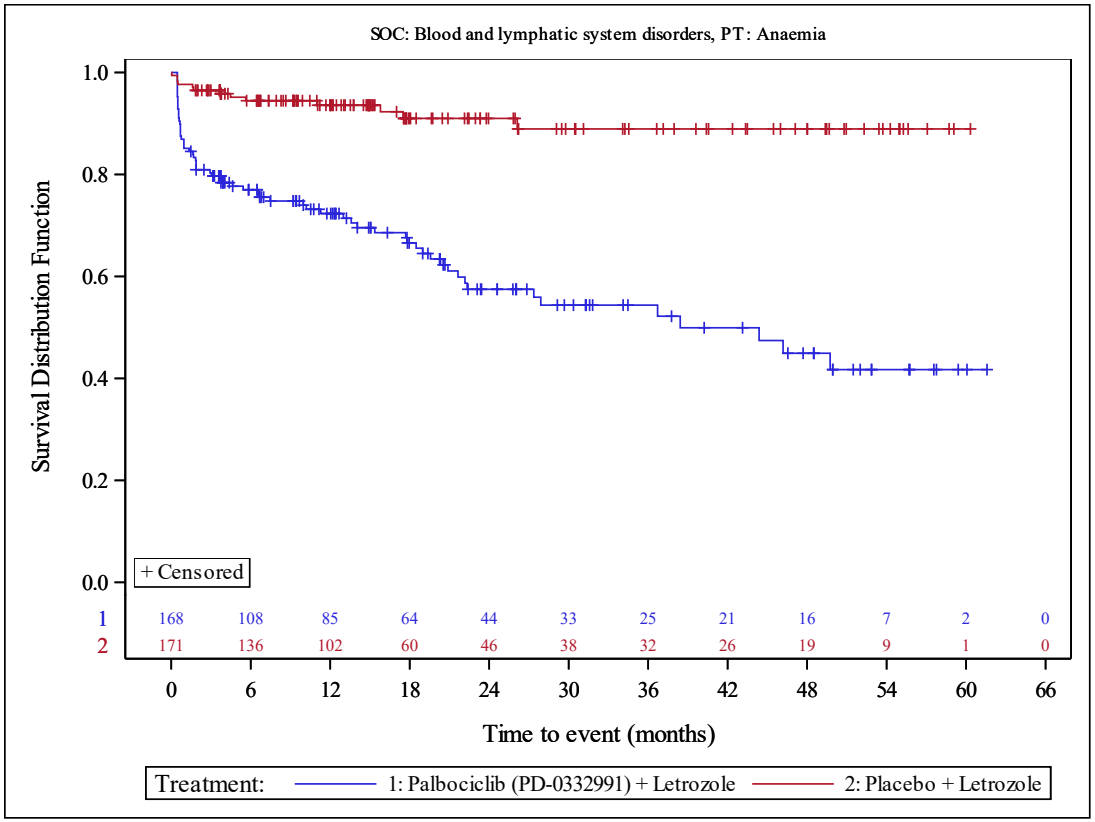
Anhang 4-G 1.11.52: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



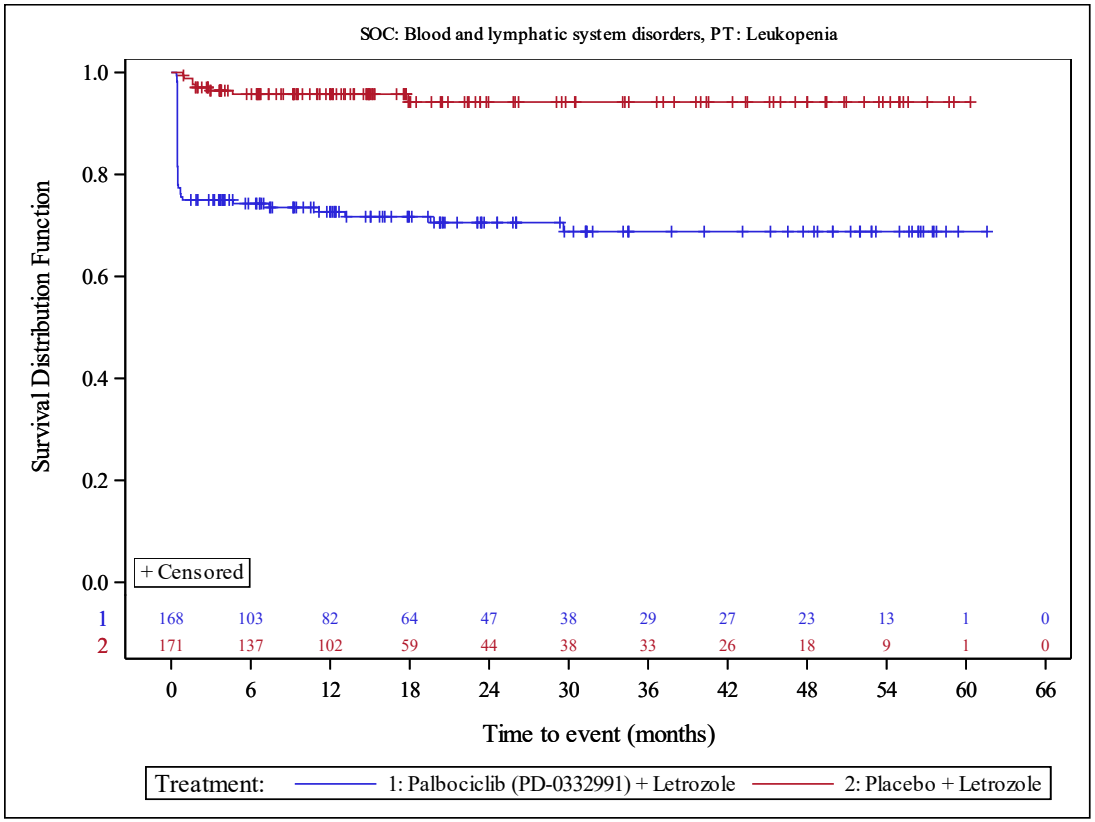
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



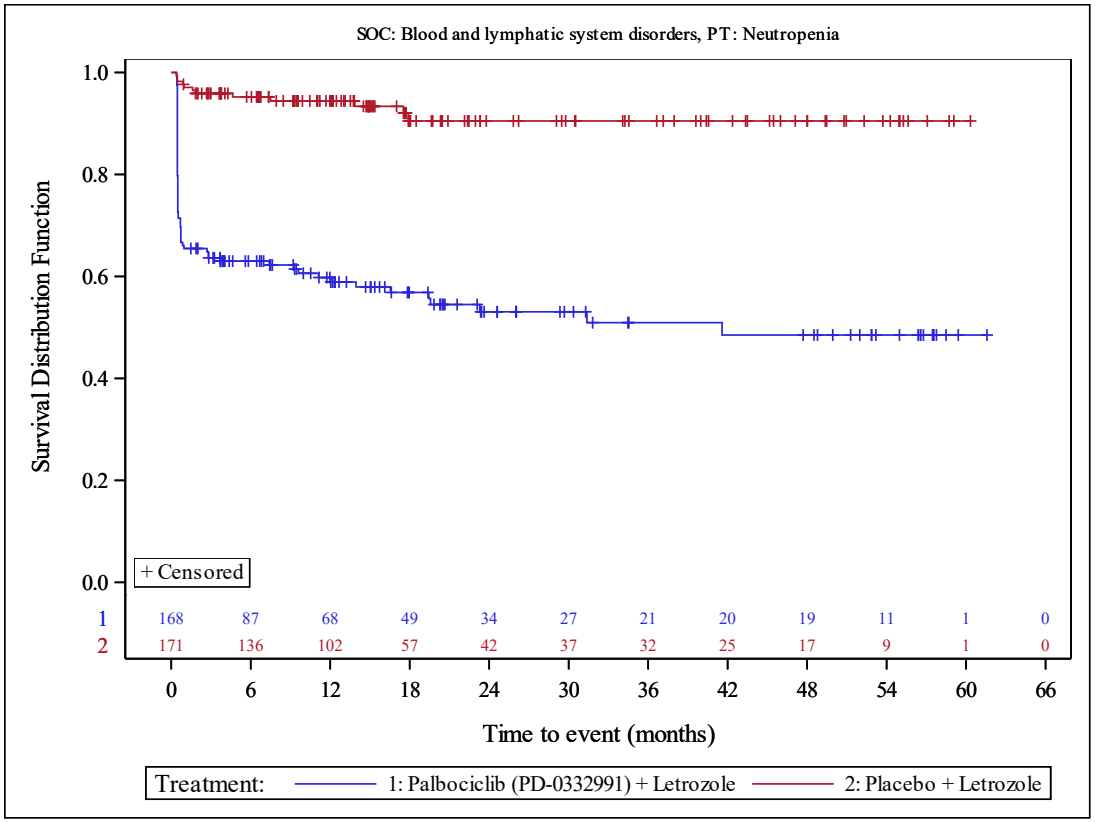
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



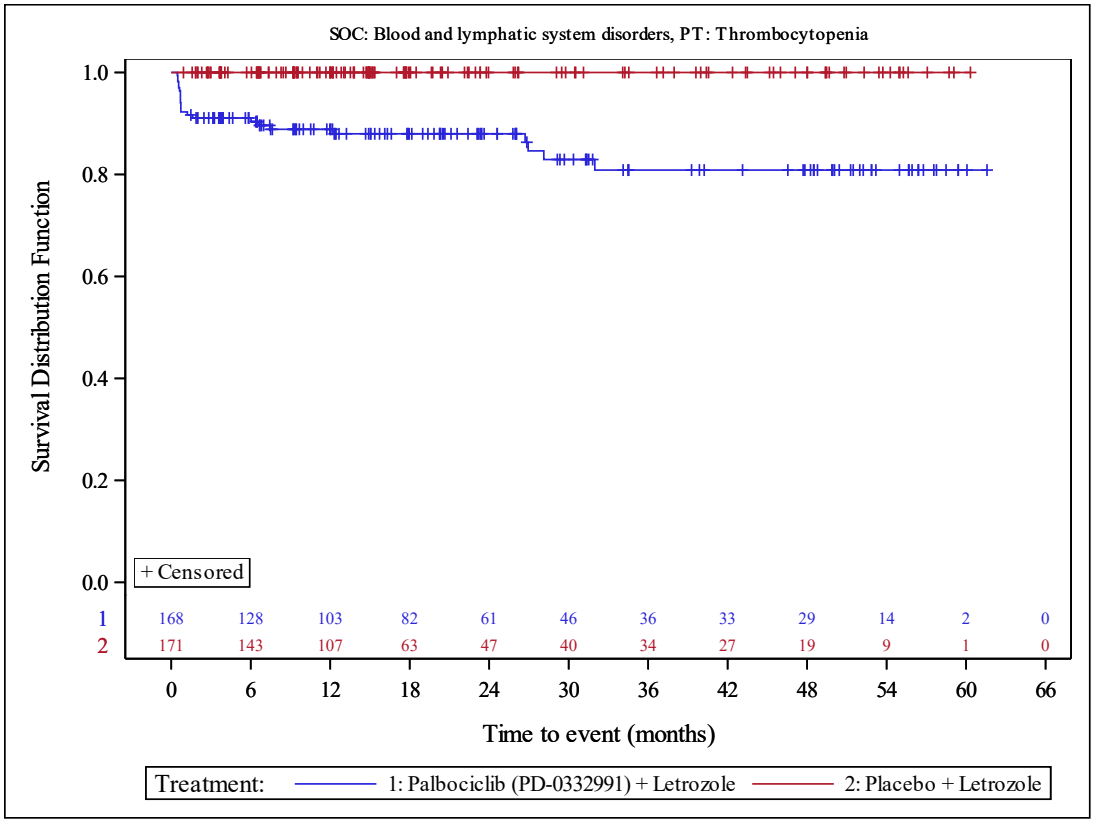
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



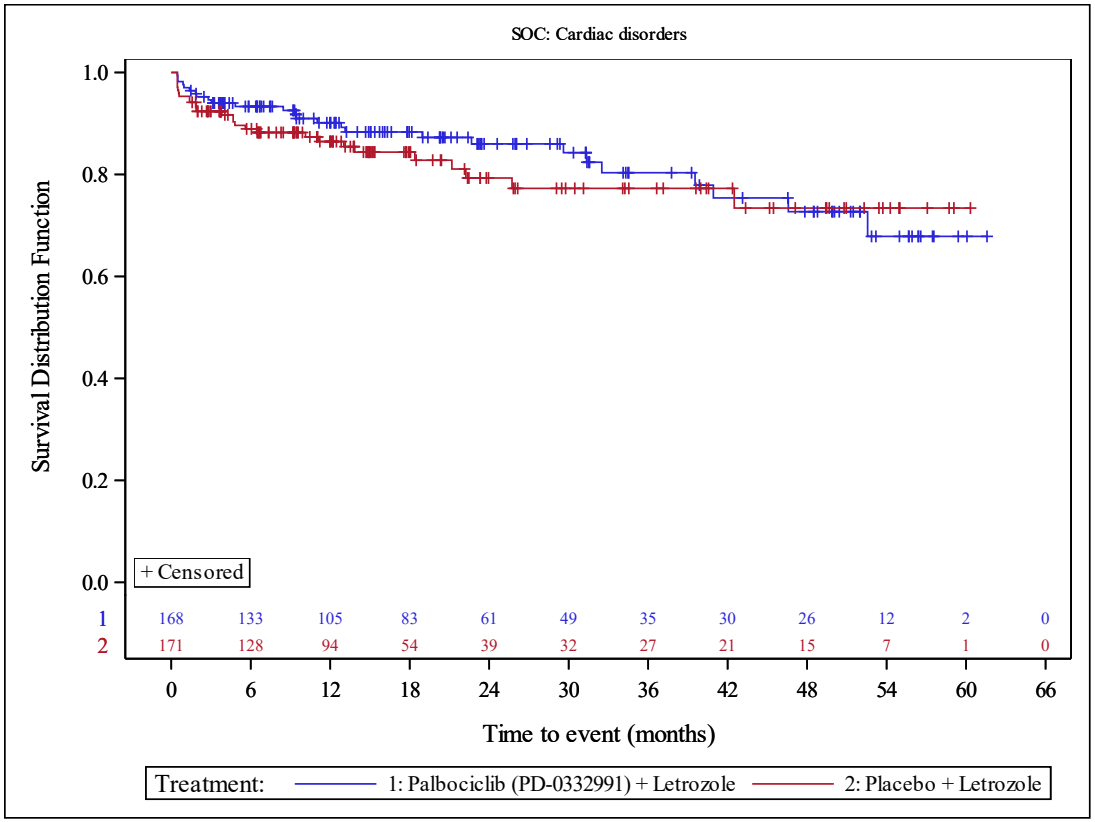
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



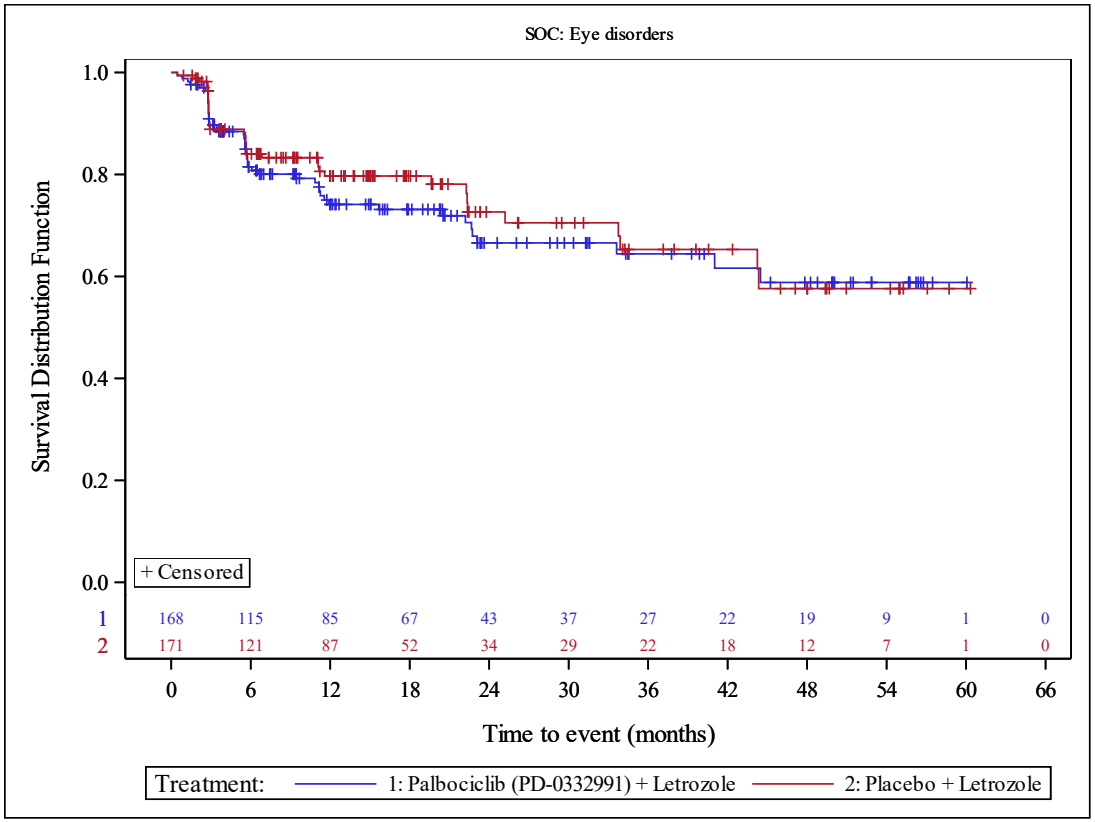
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



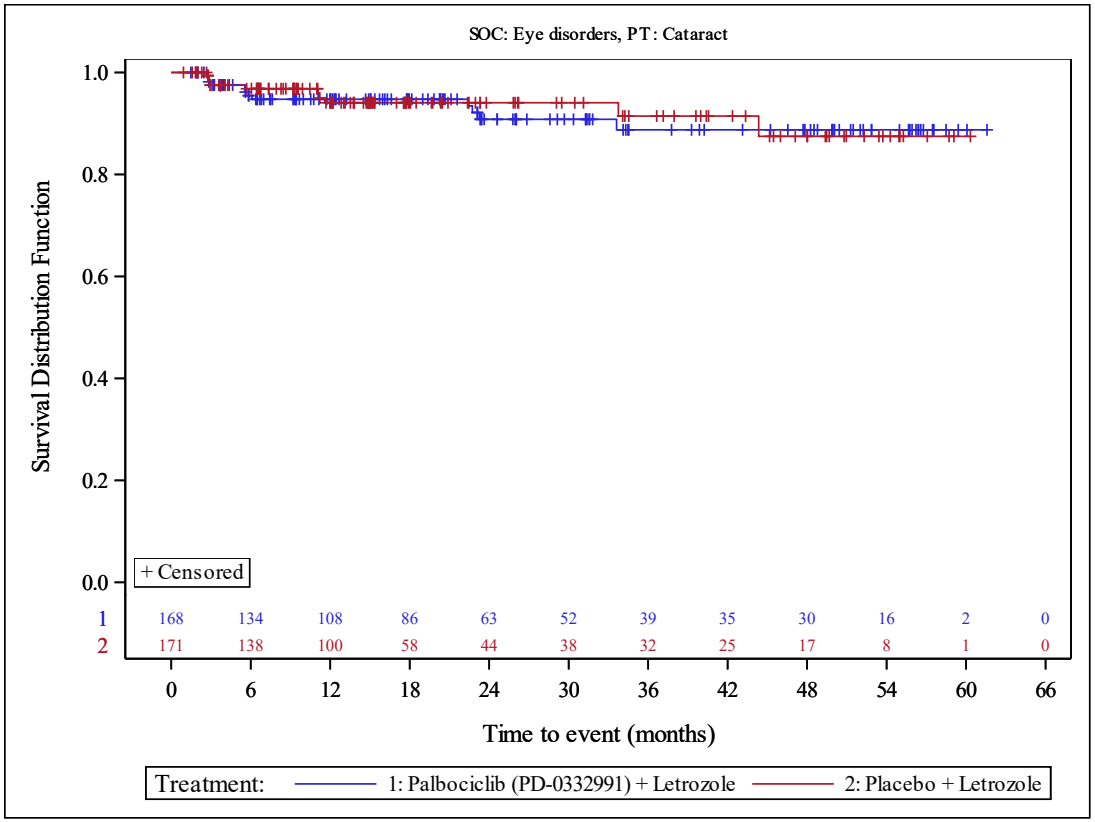
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



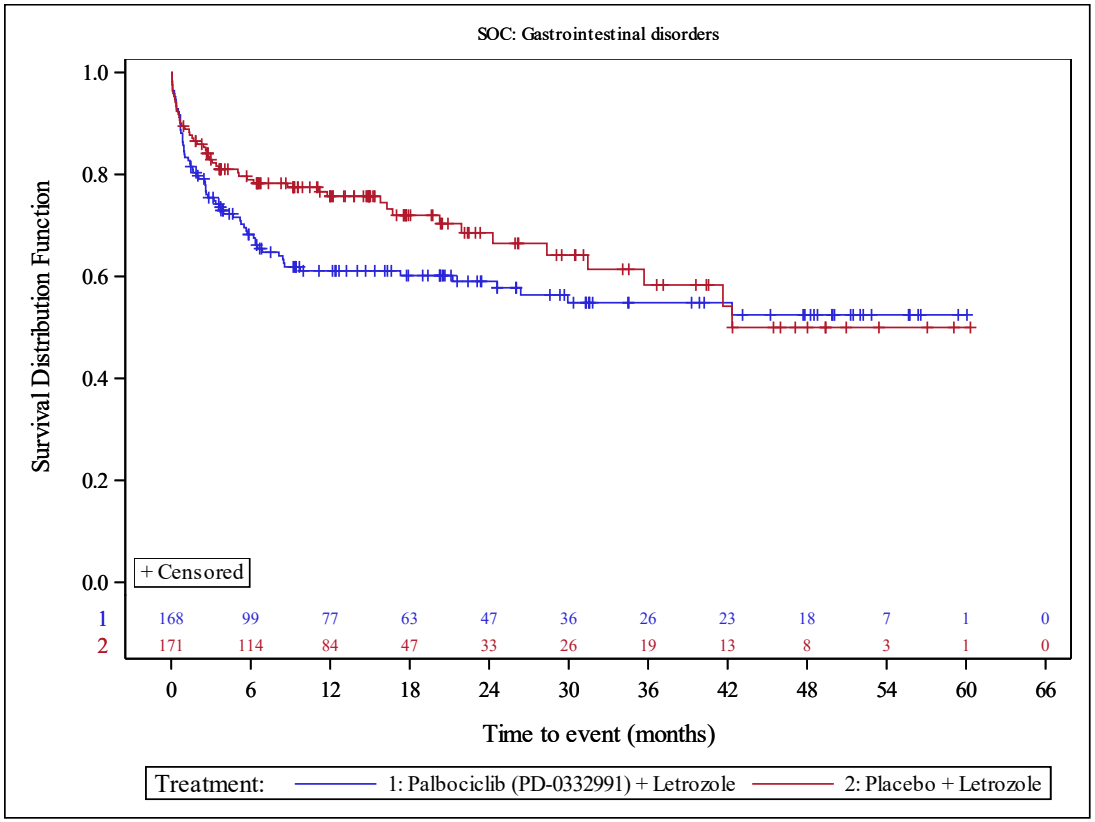
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



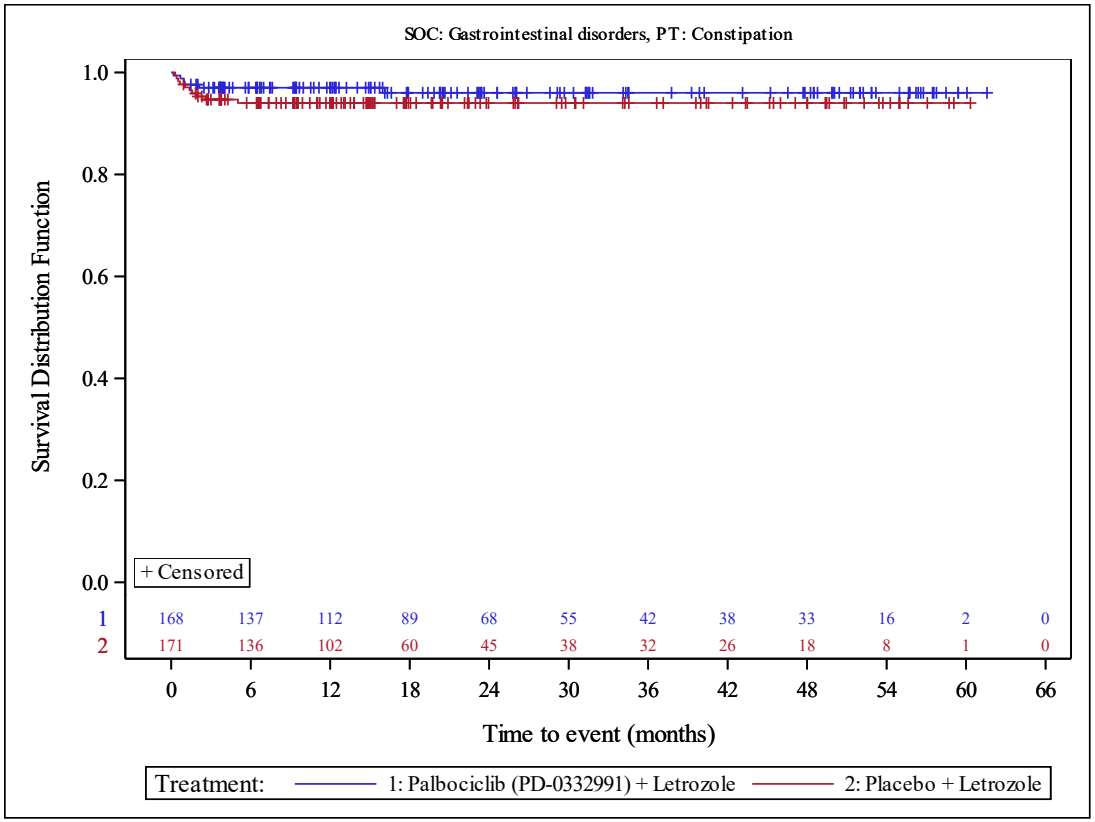
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



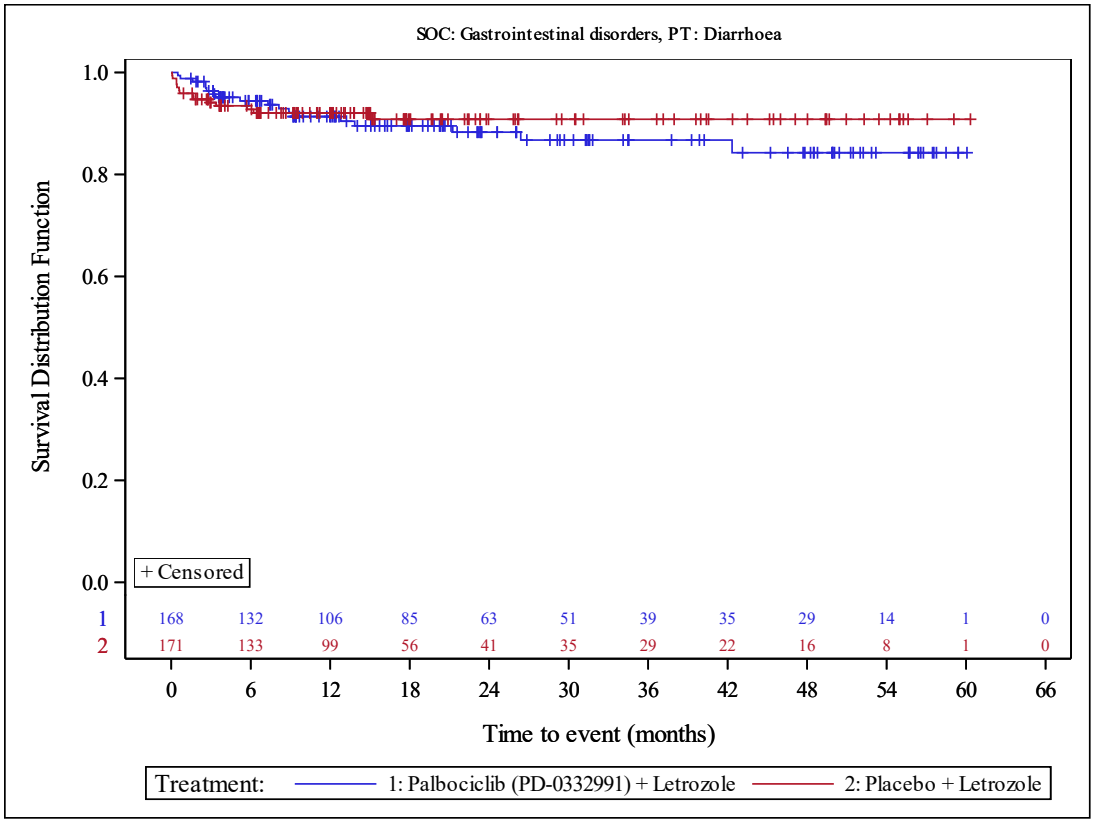
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



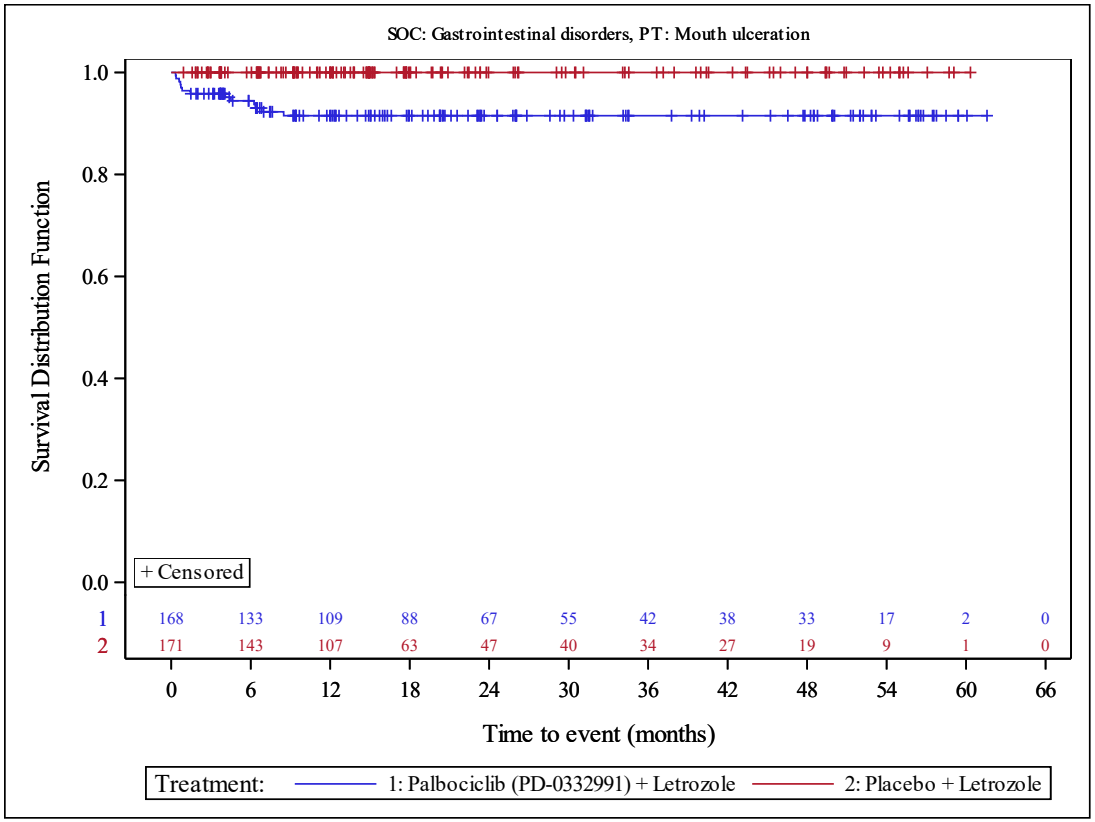
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



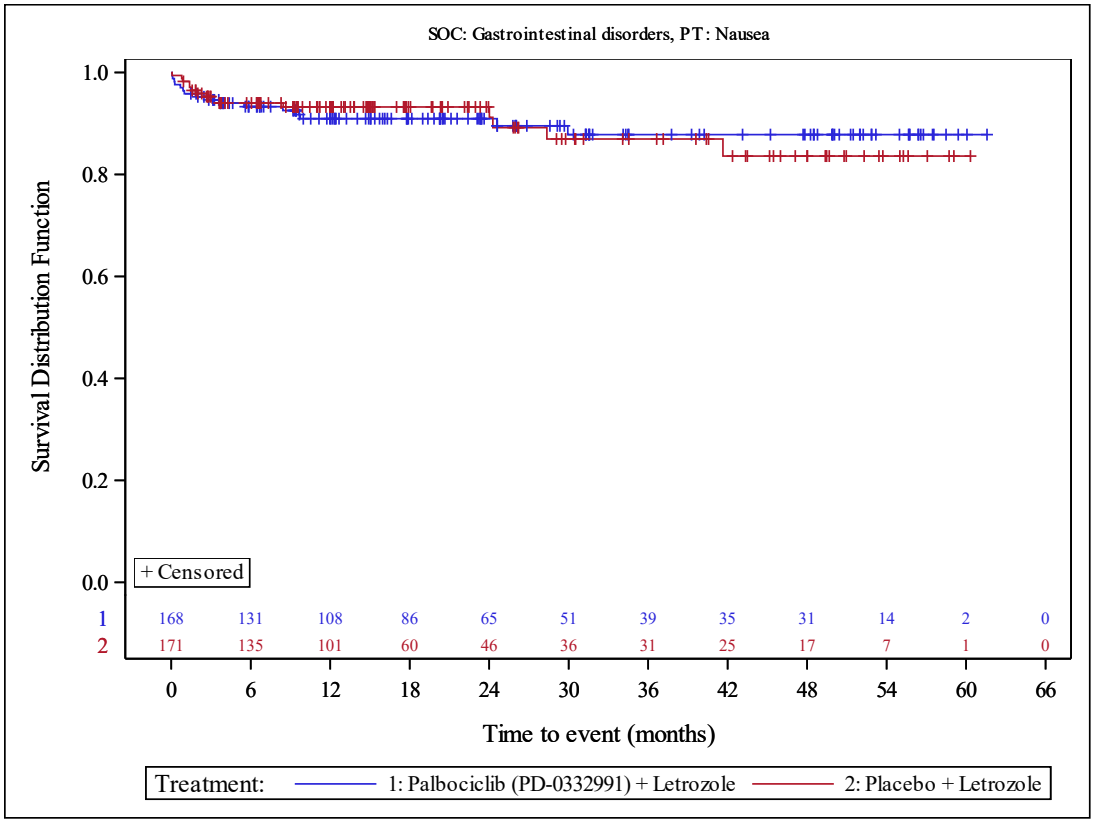
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



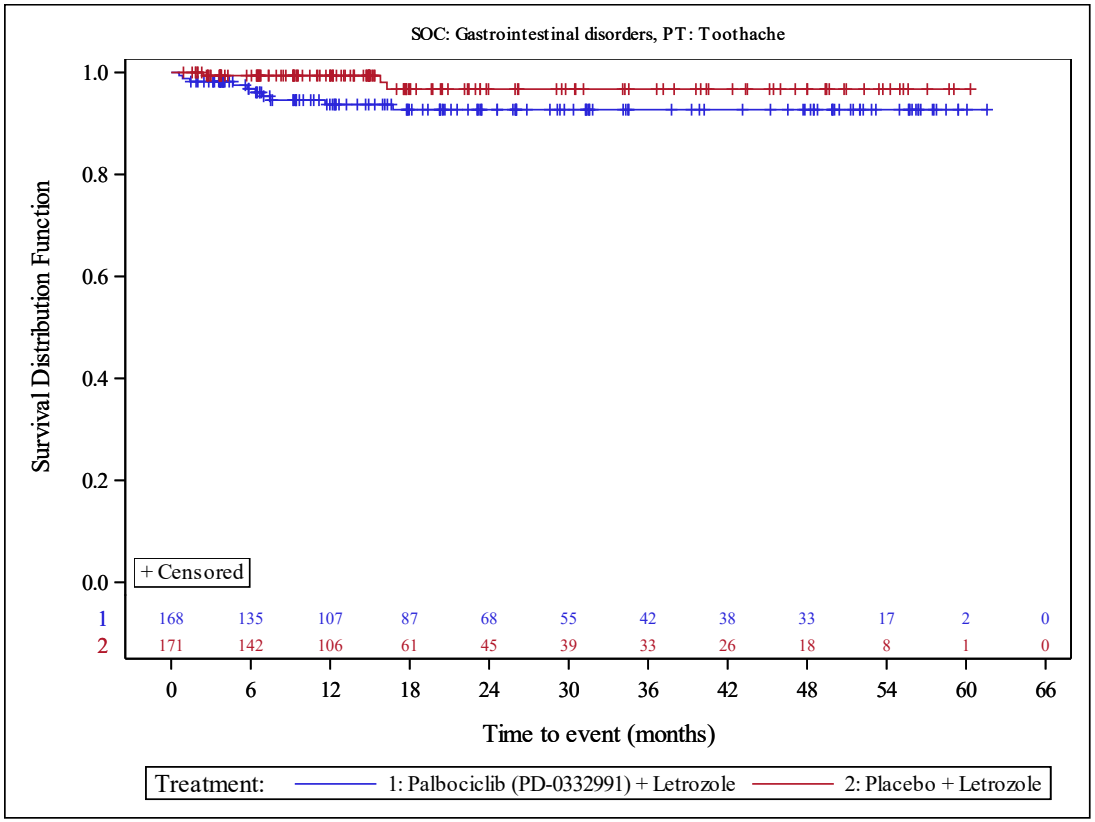
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



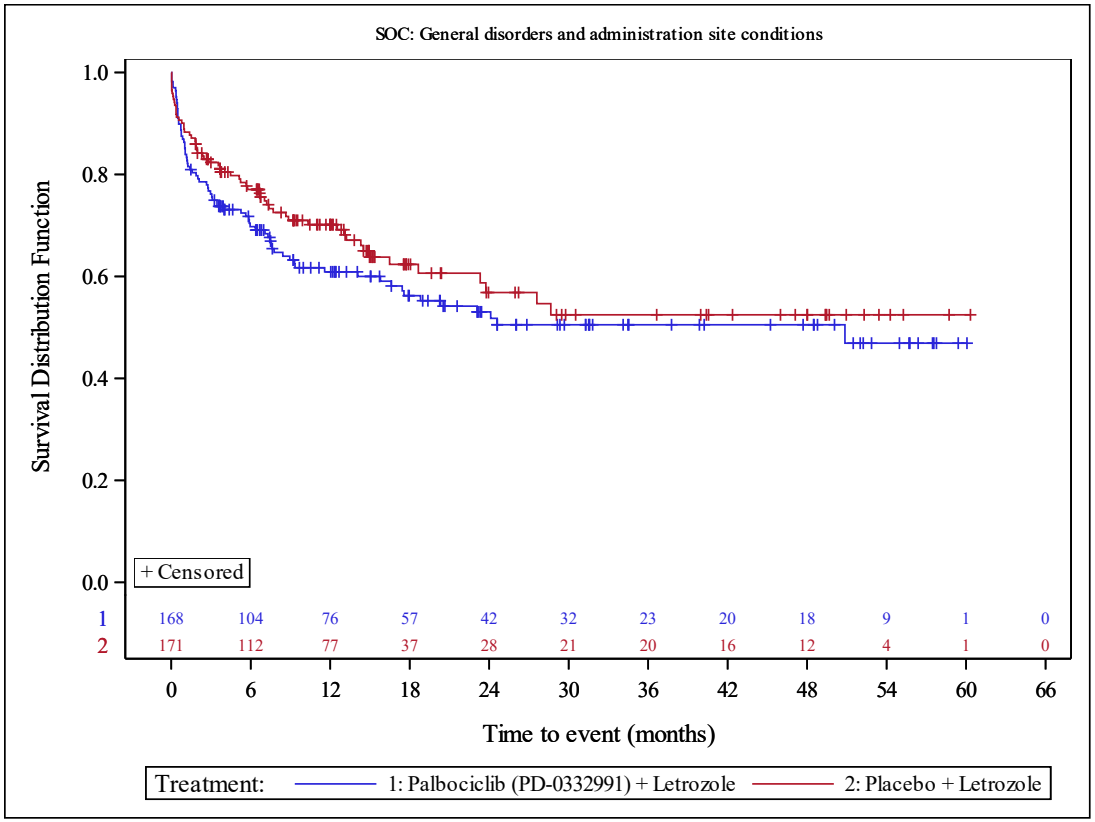
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



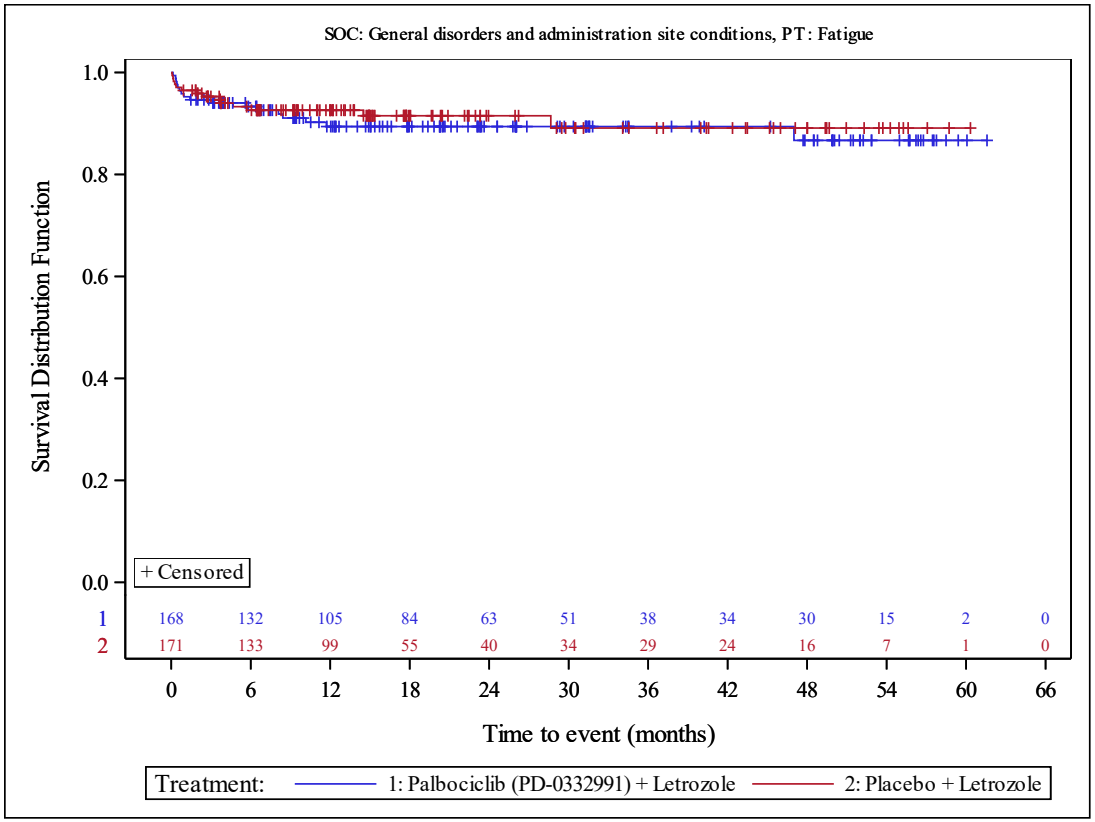
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



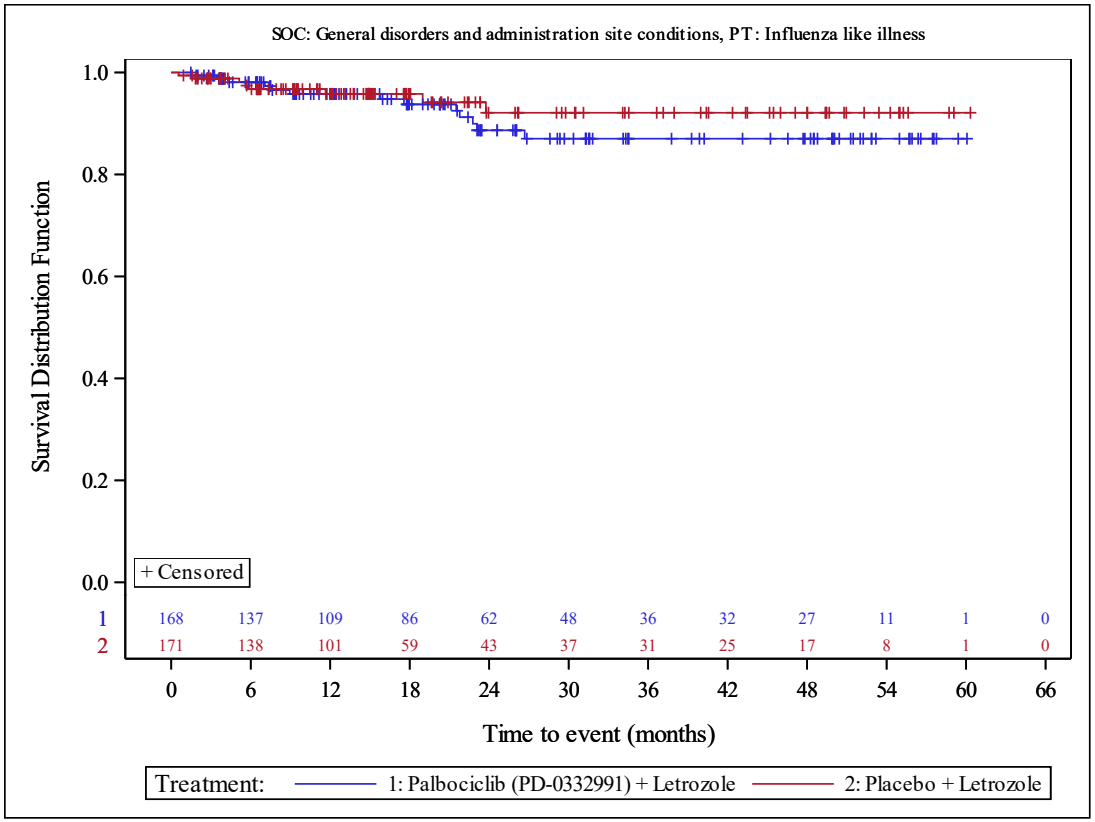
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



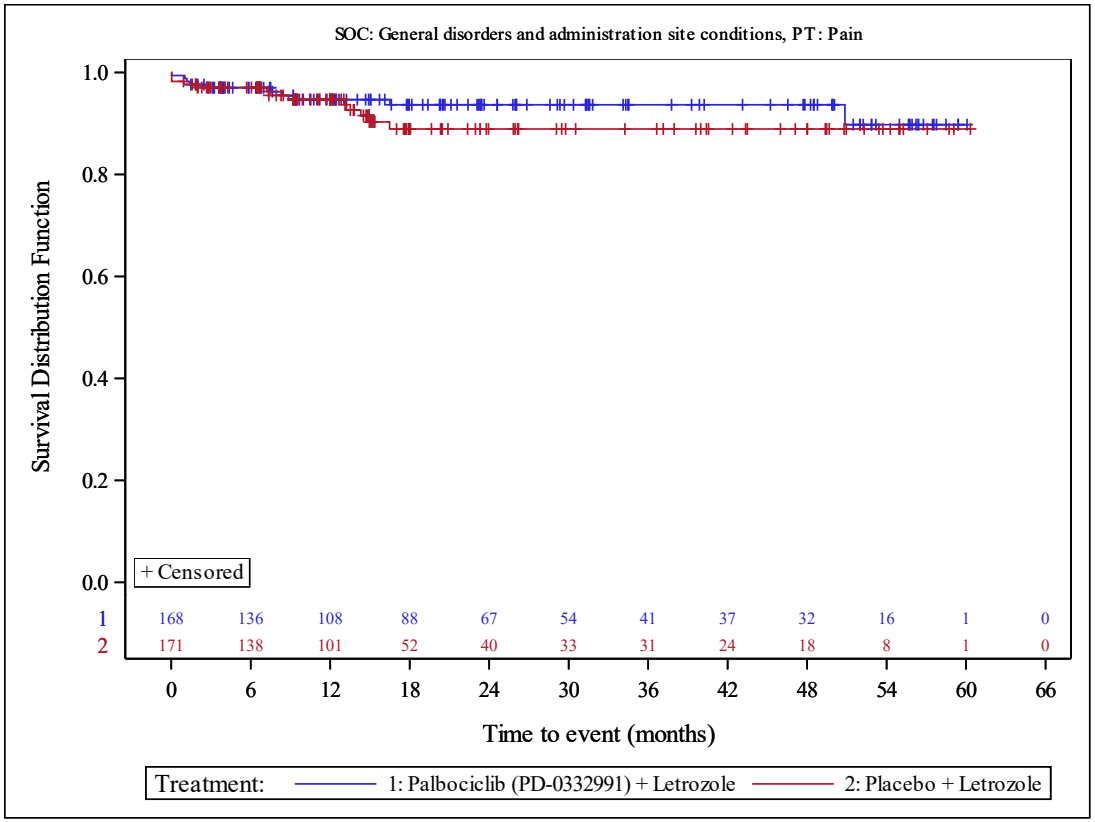
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



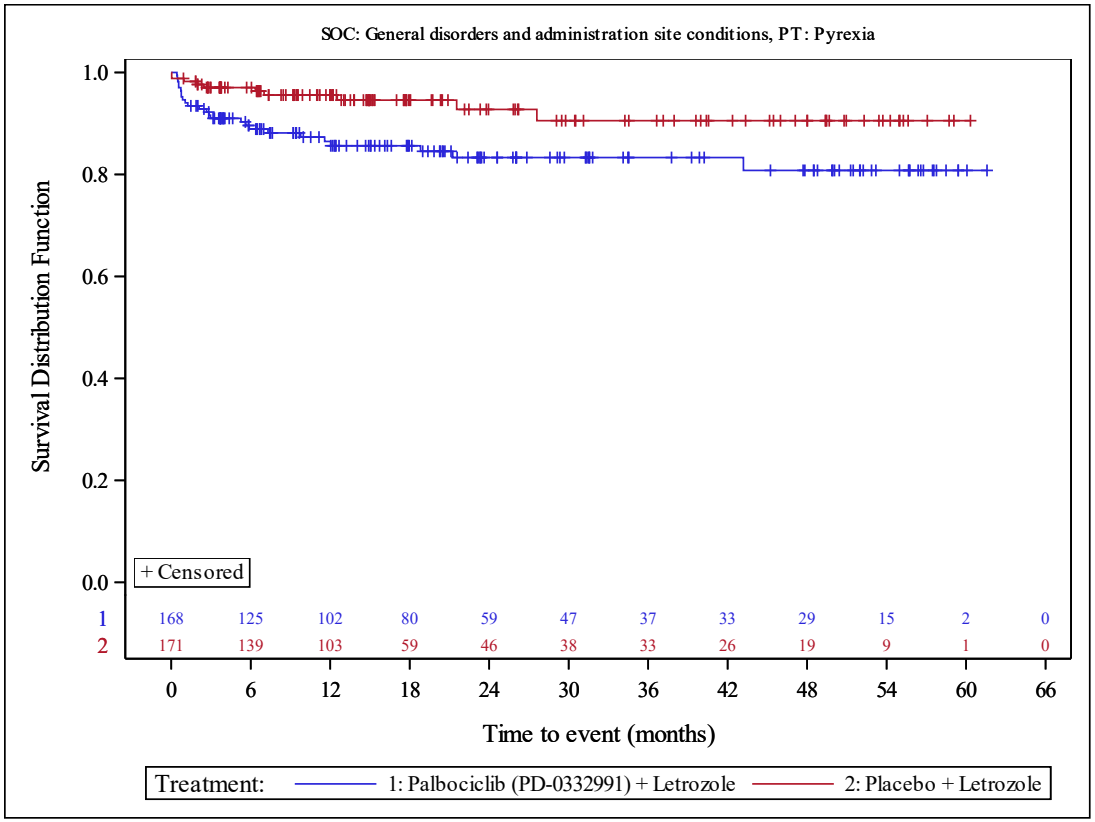
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



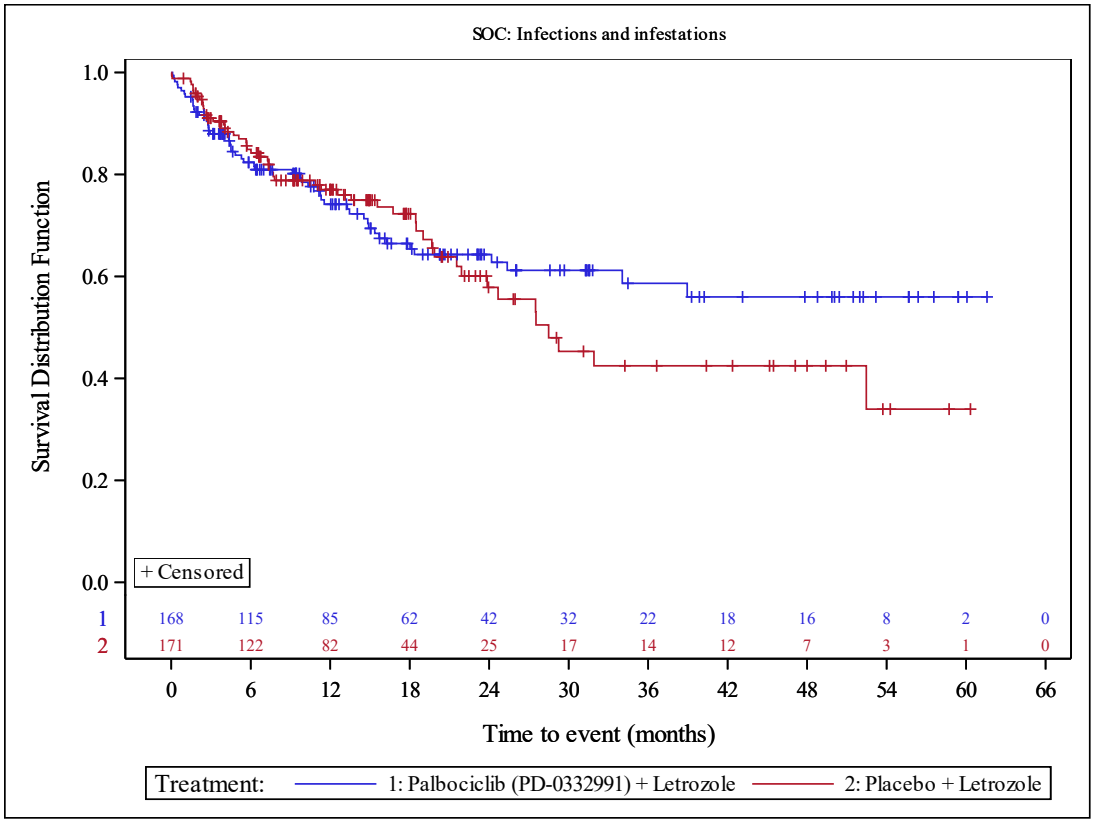
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



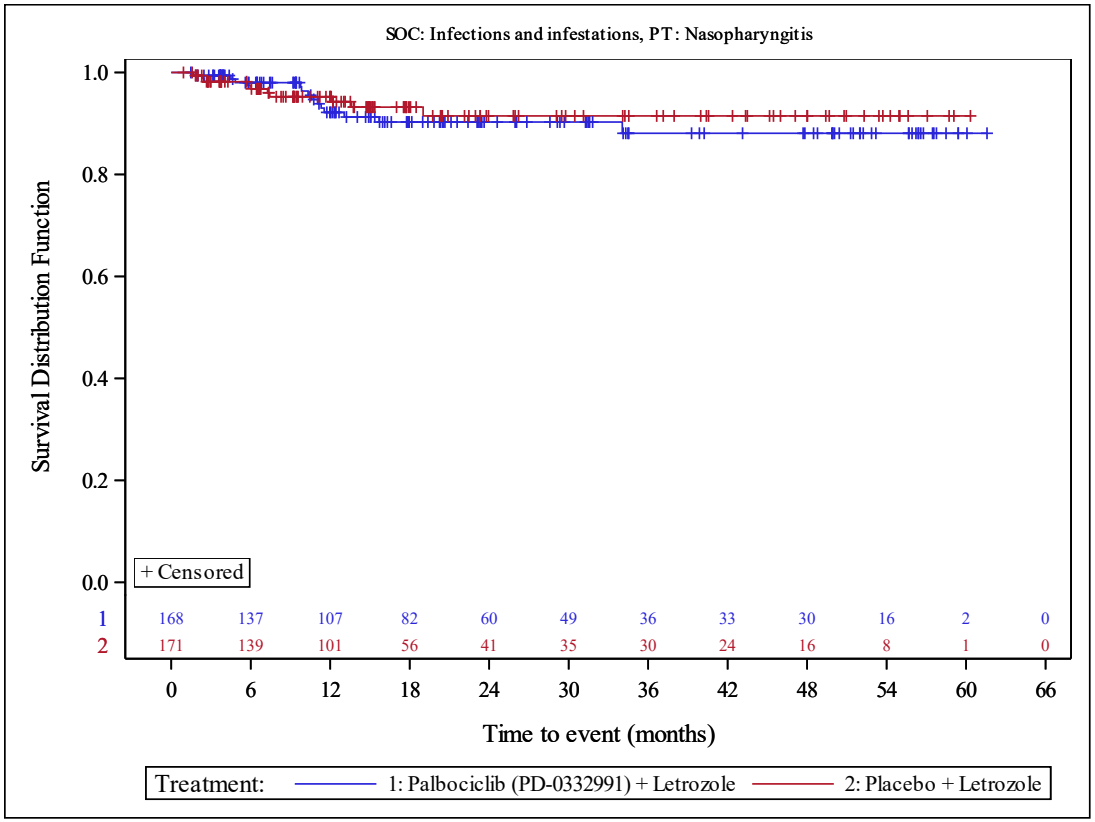
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



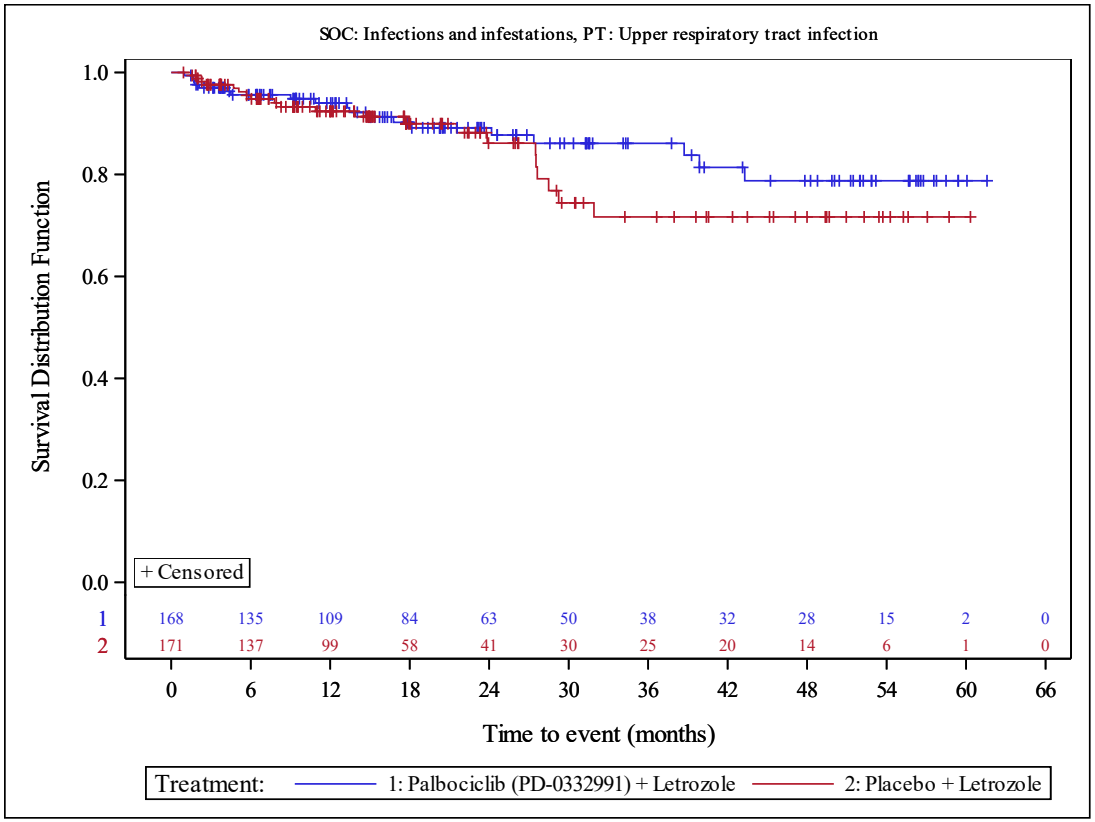
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



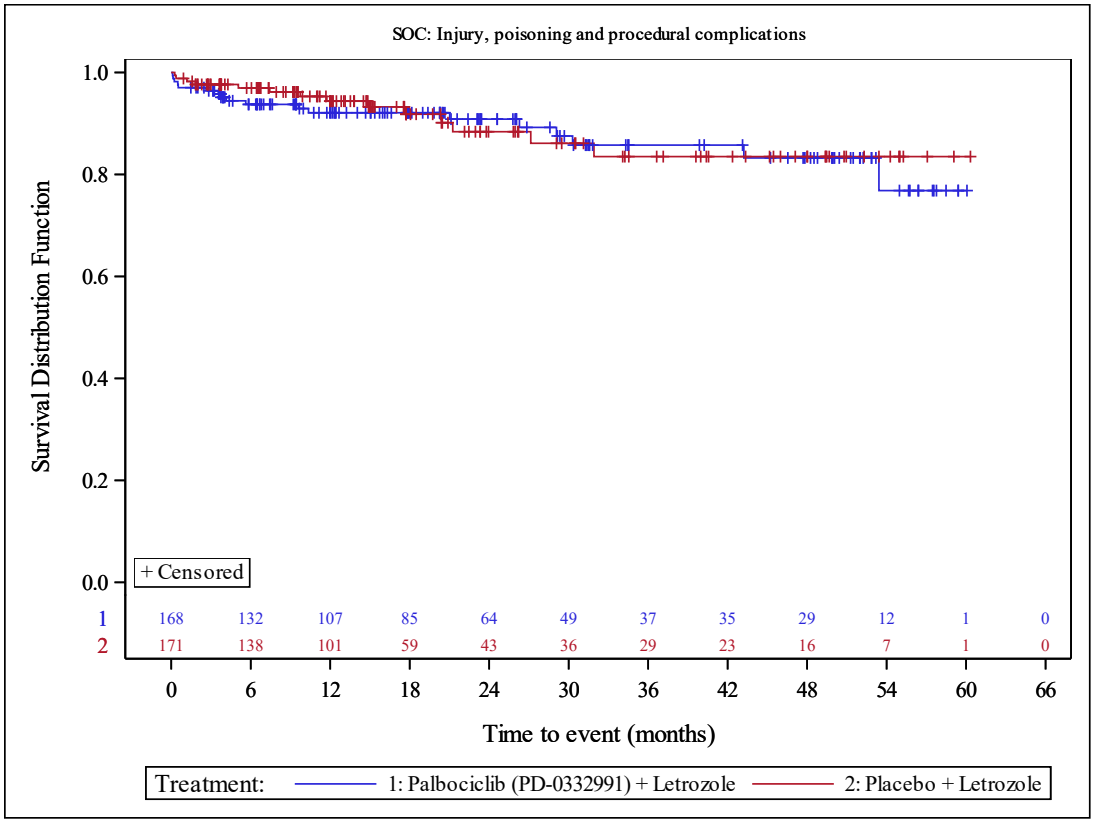
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



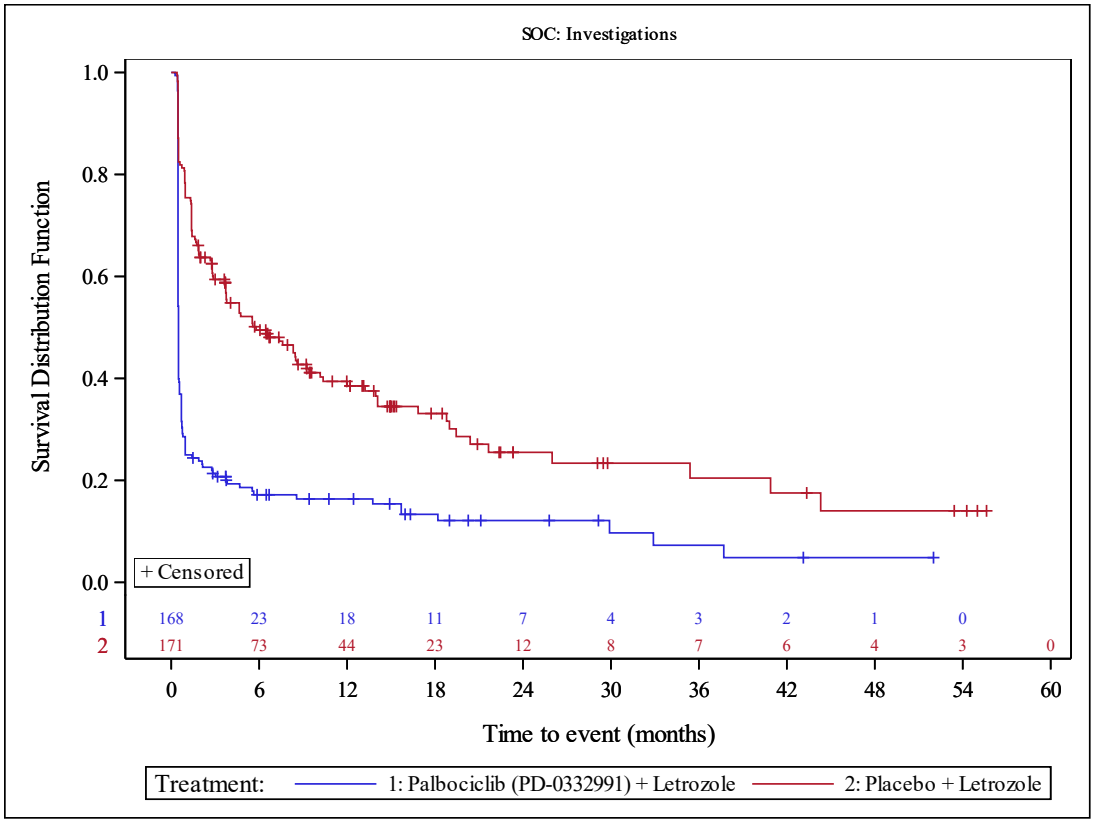
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



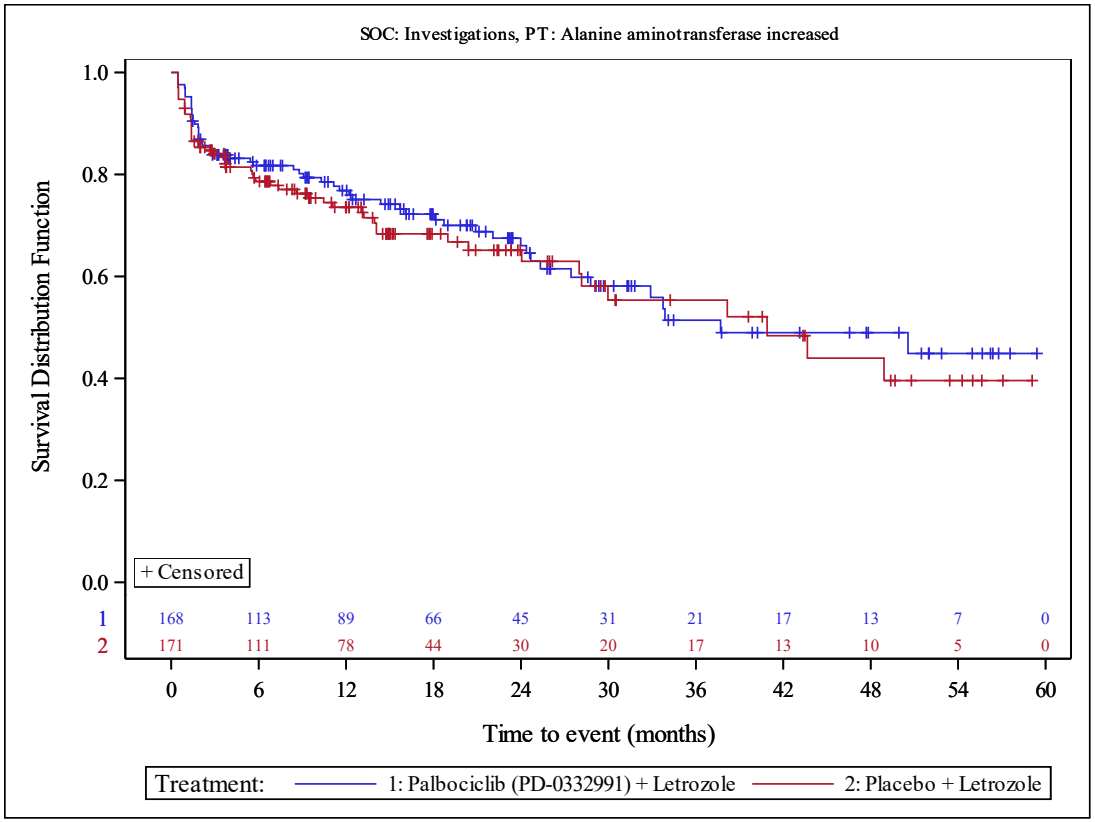
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



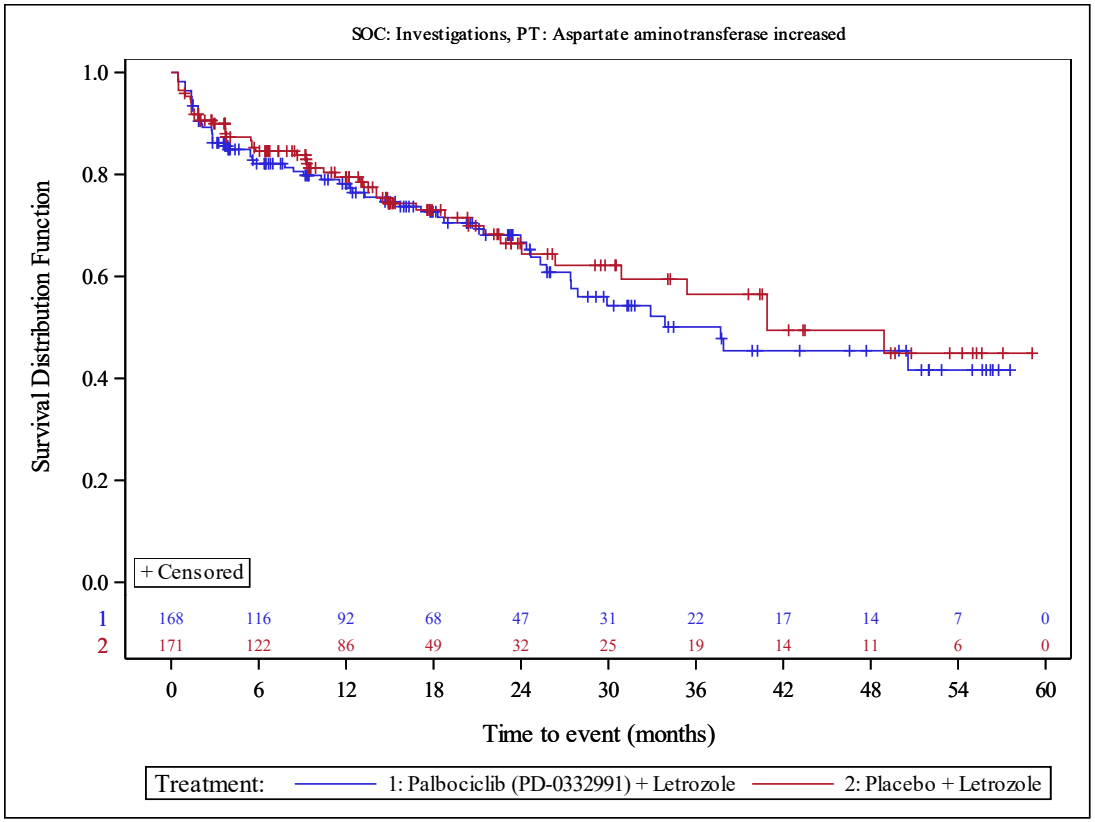
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



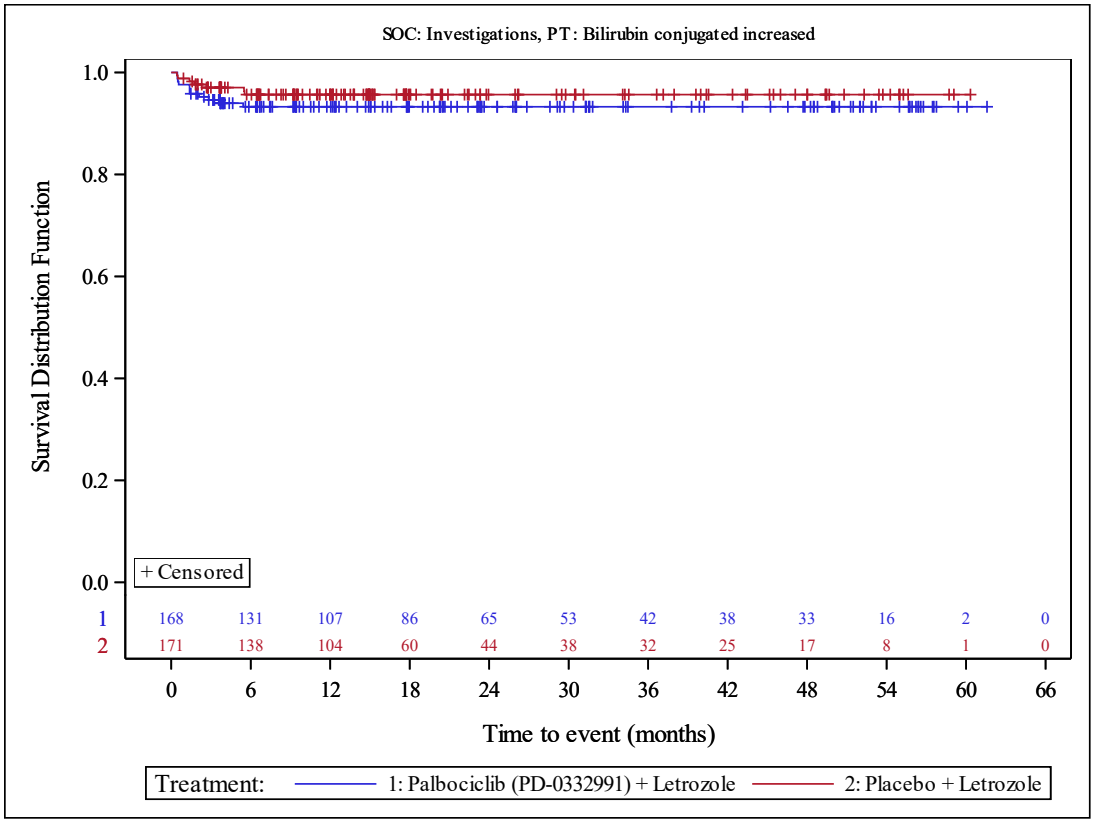
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



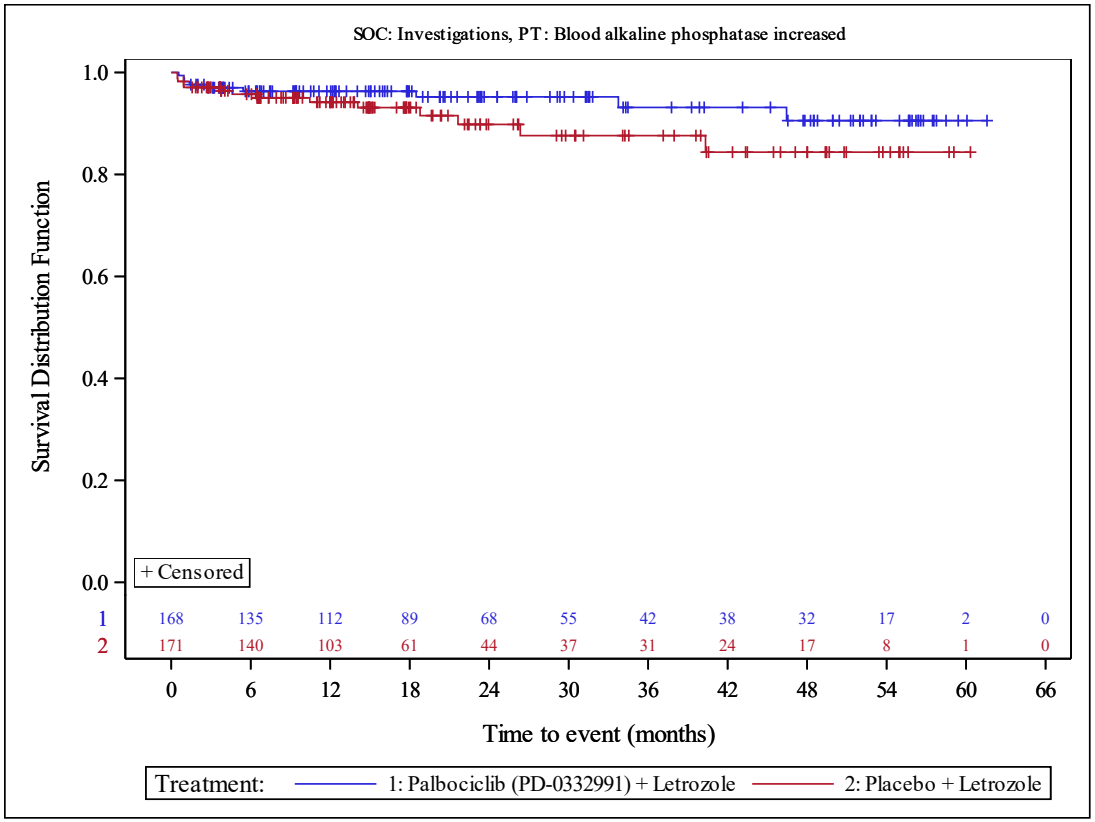
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



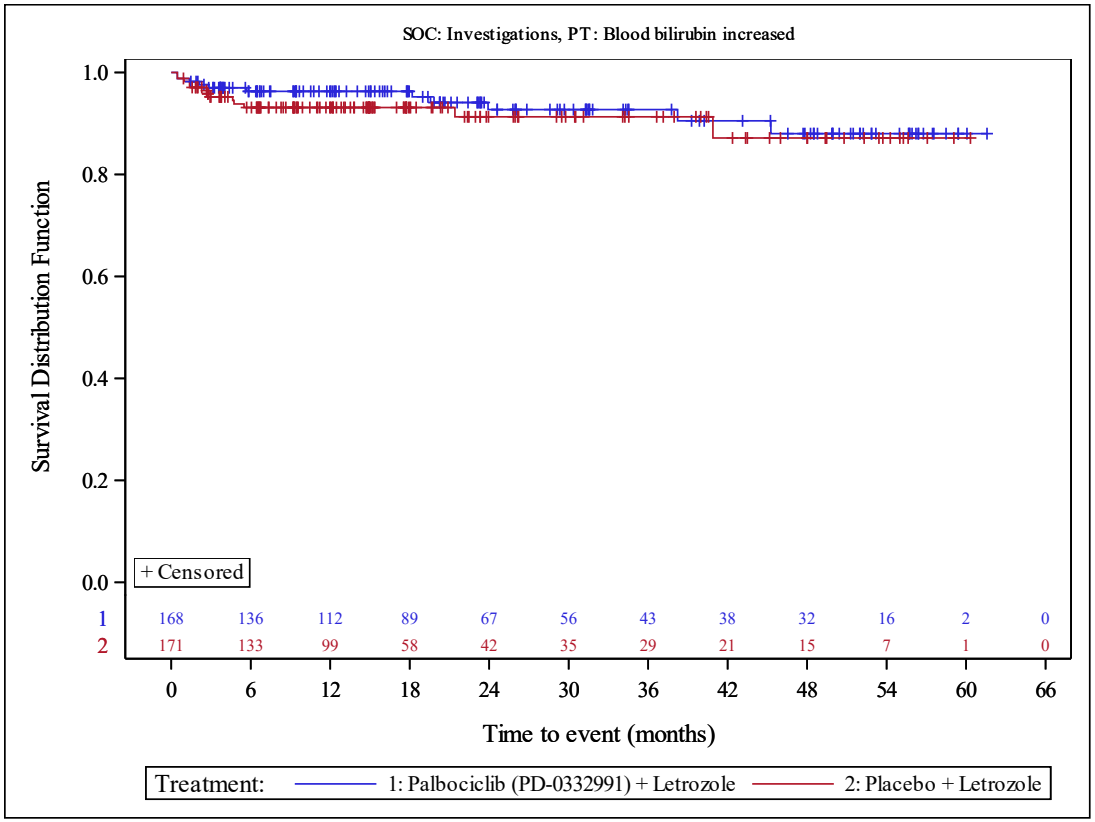
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



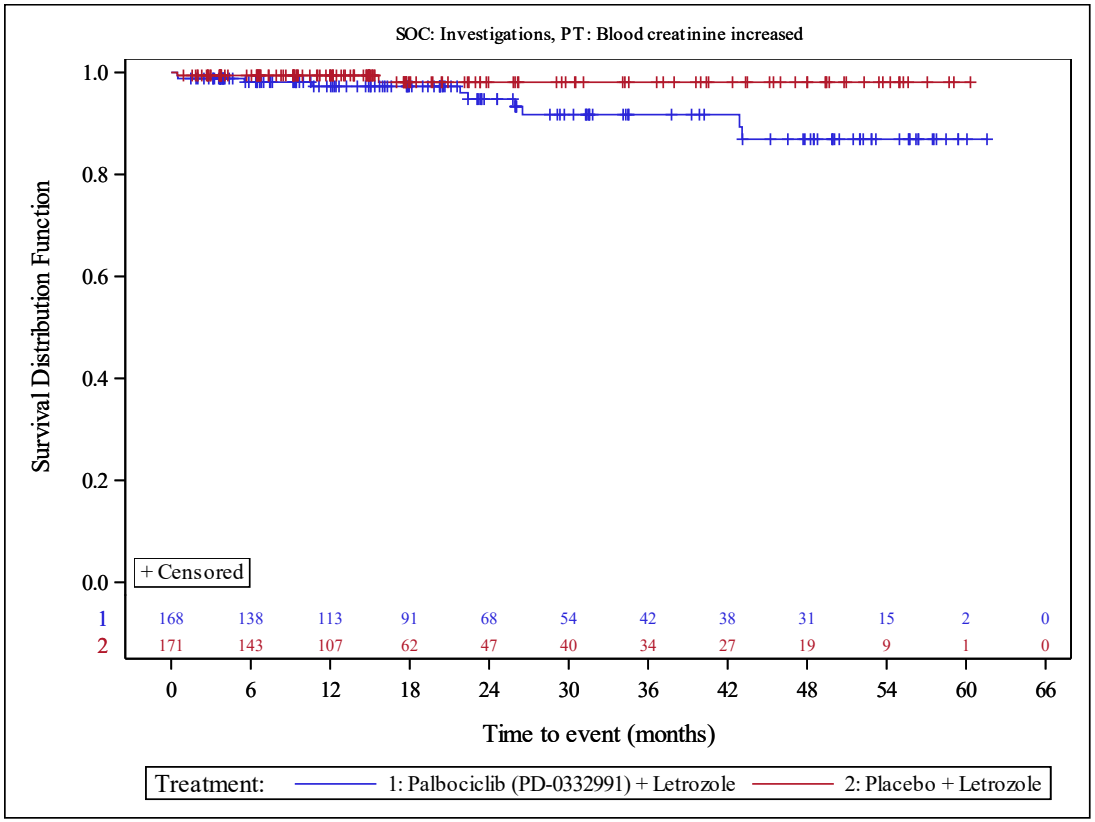
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



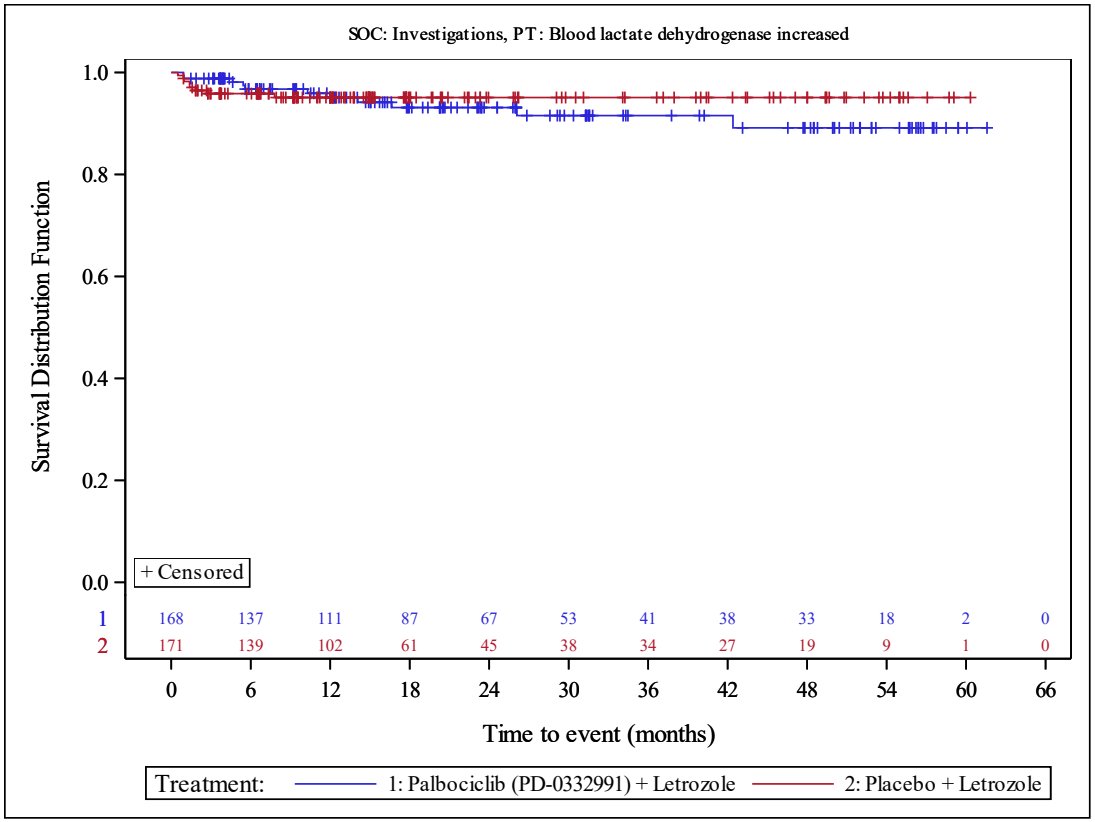
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



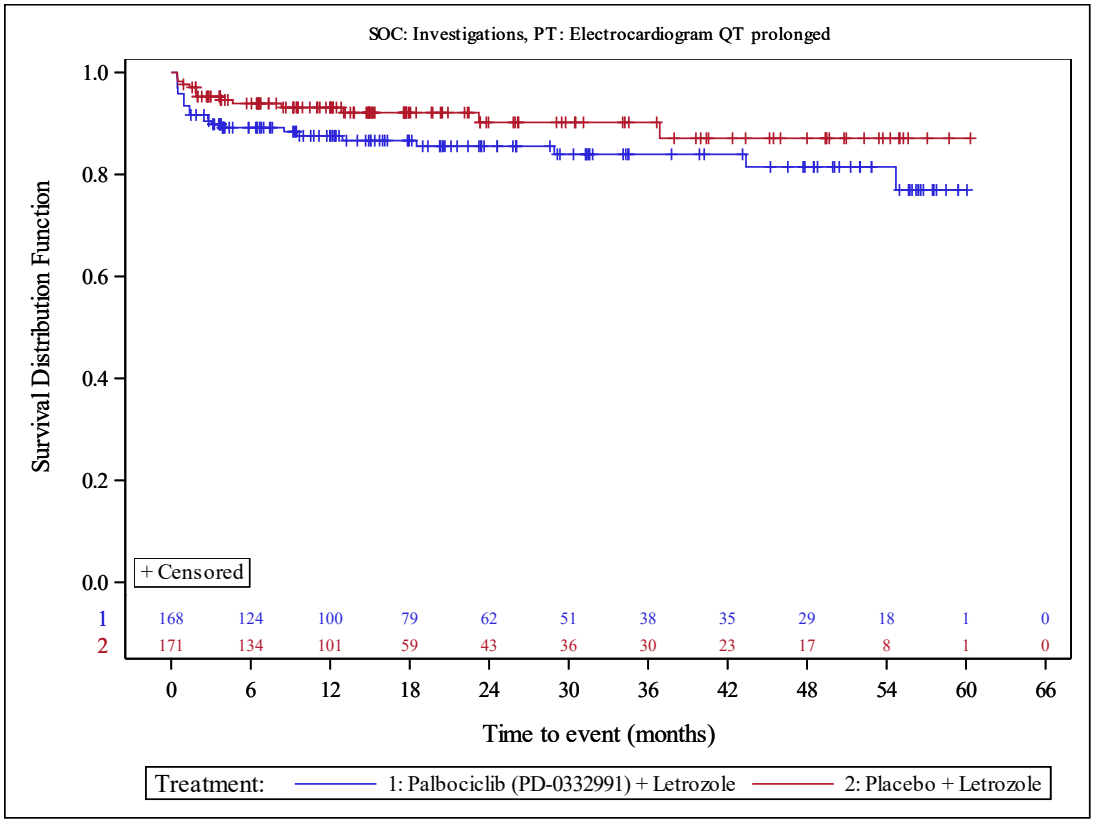
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



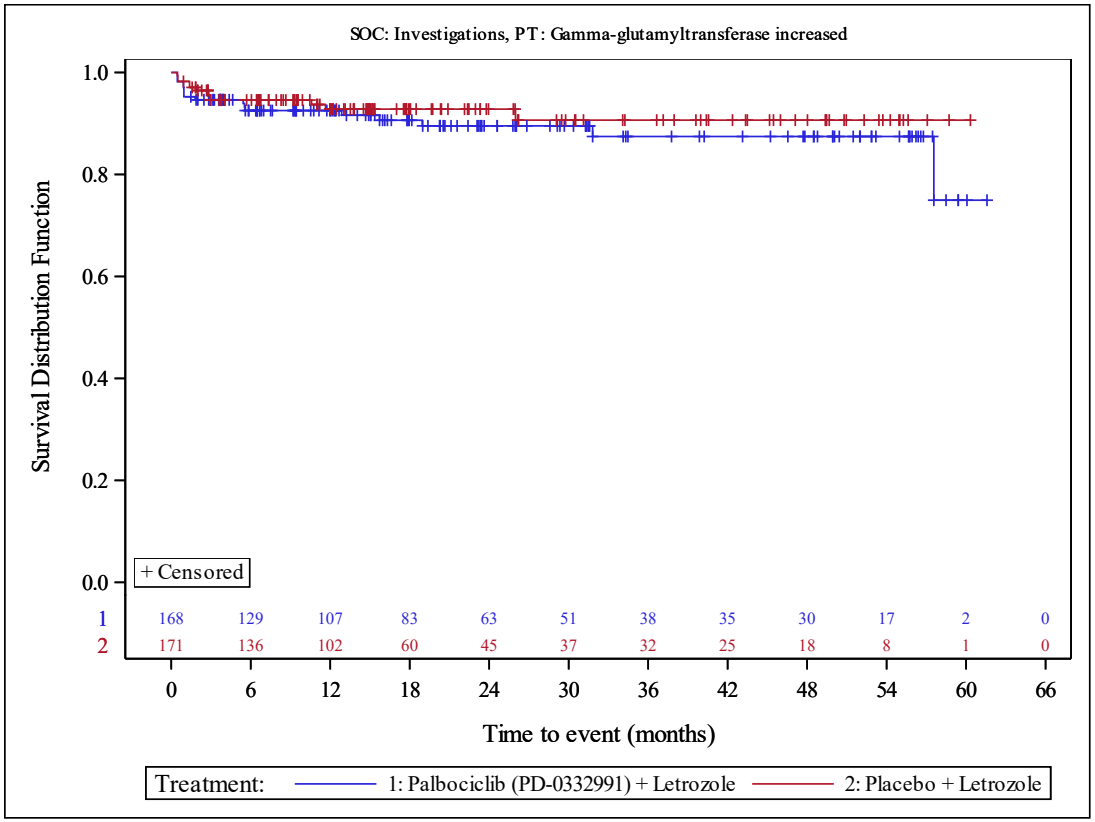
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



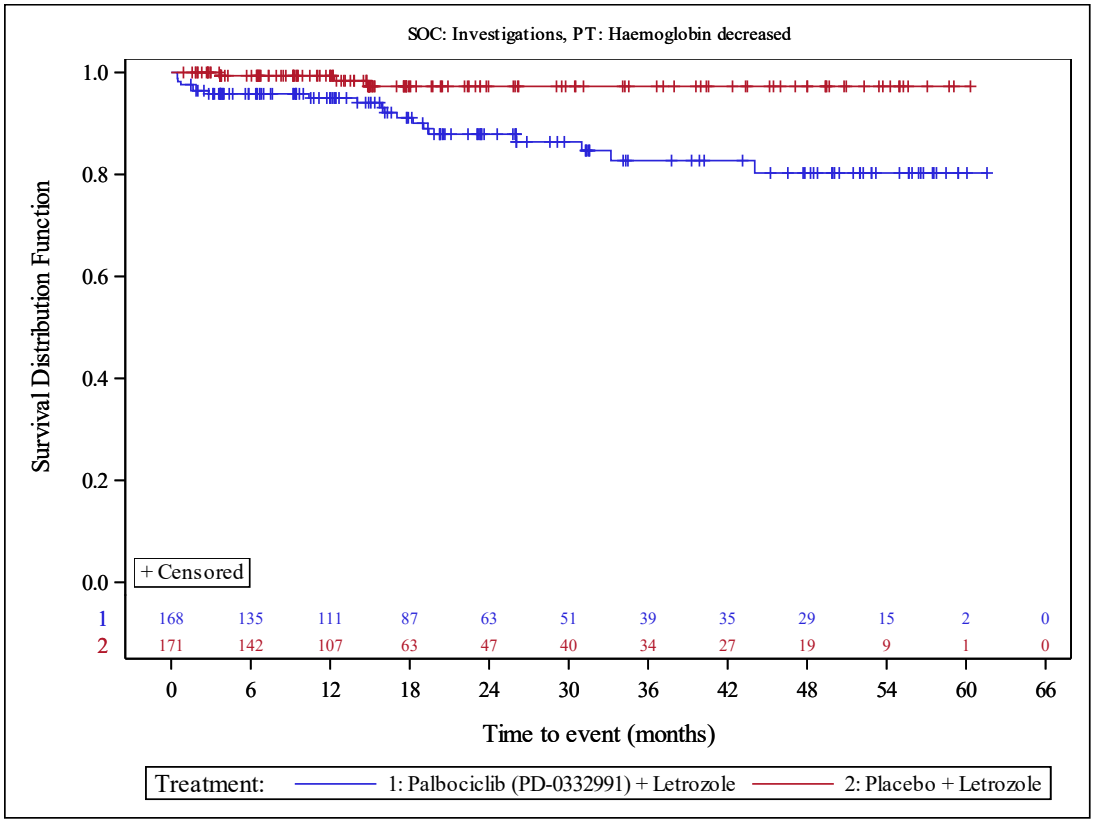
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



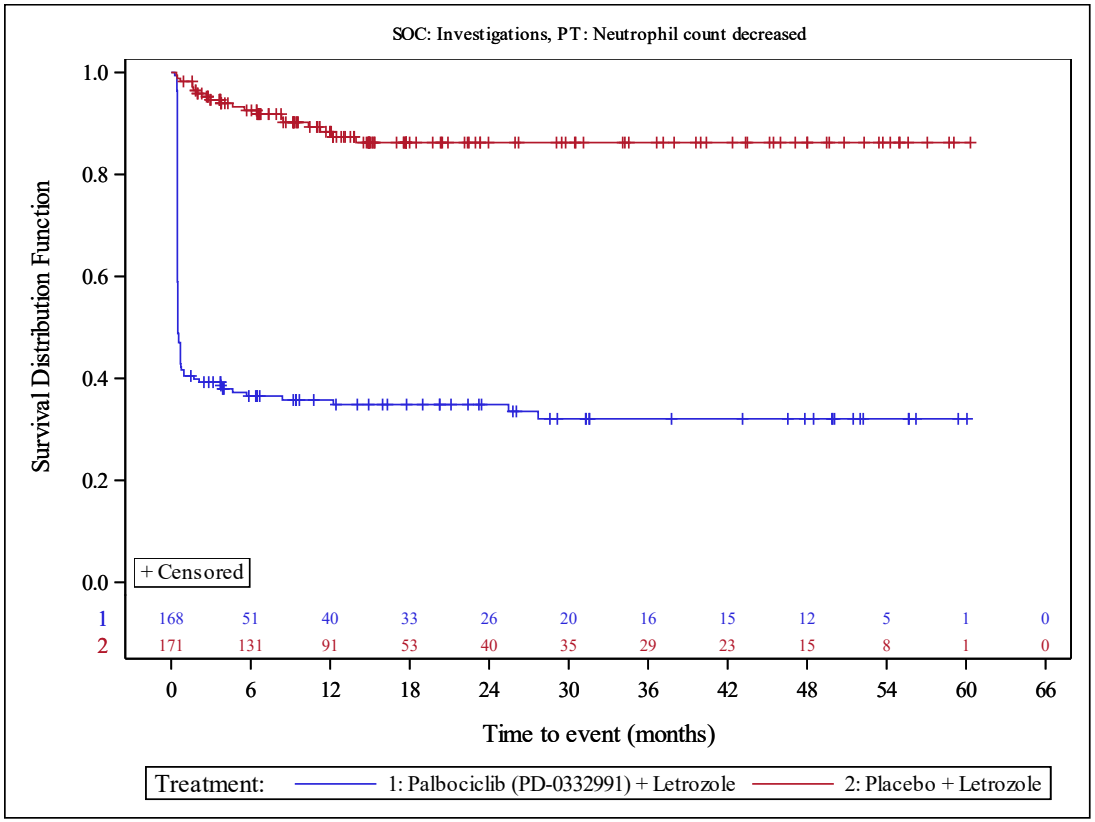
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



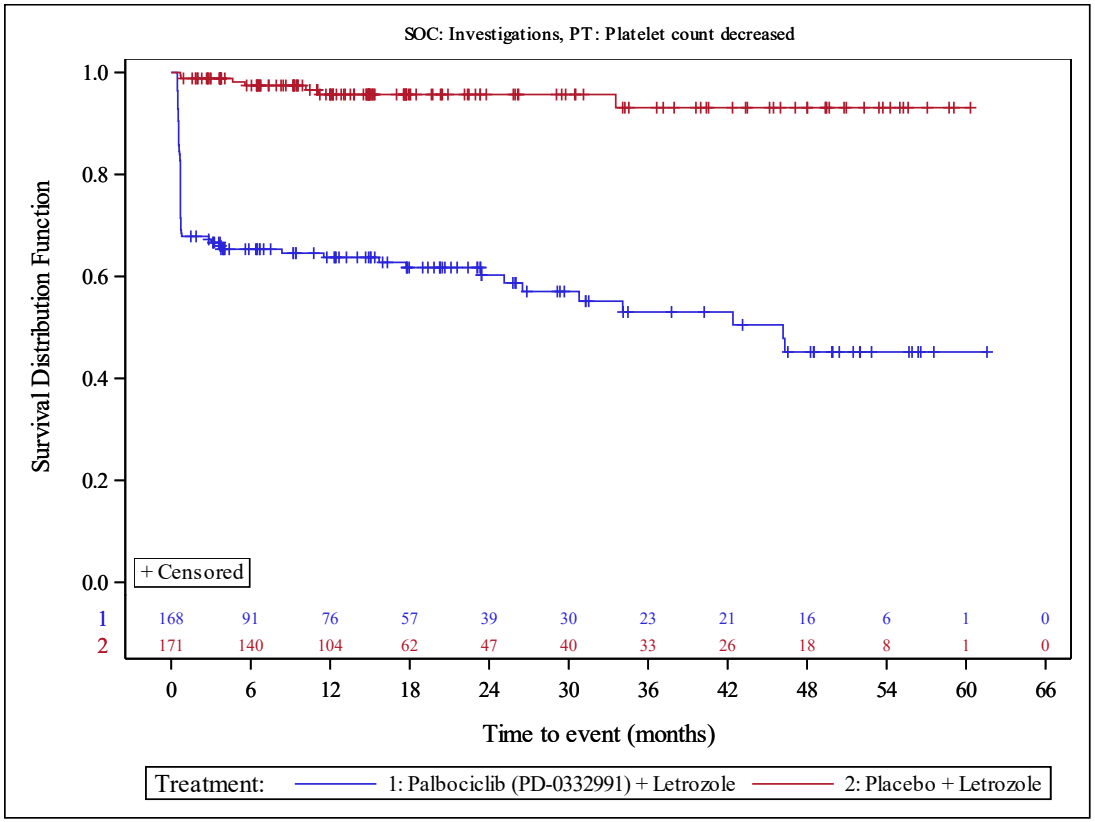
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



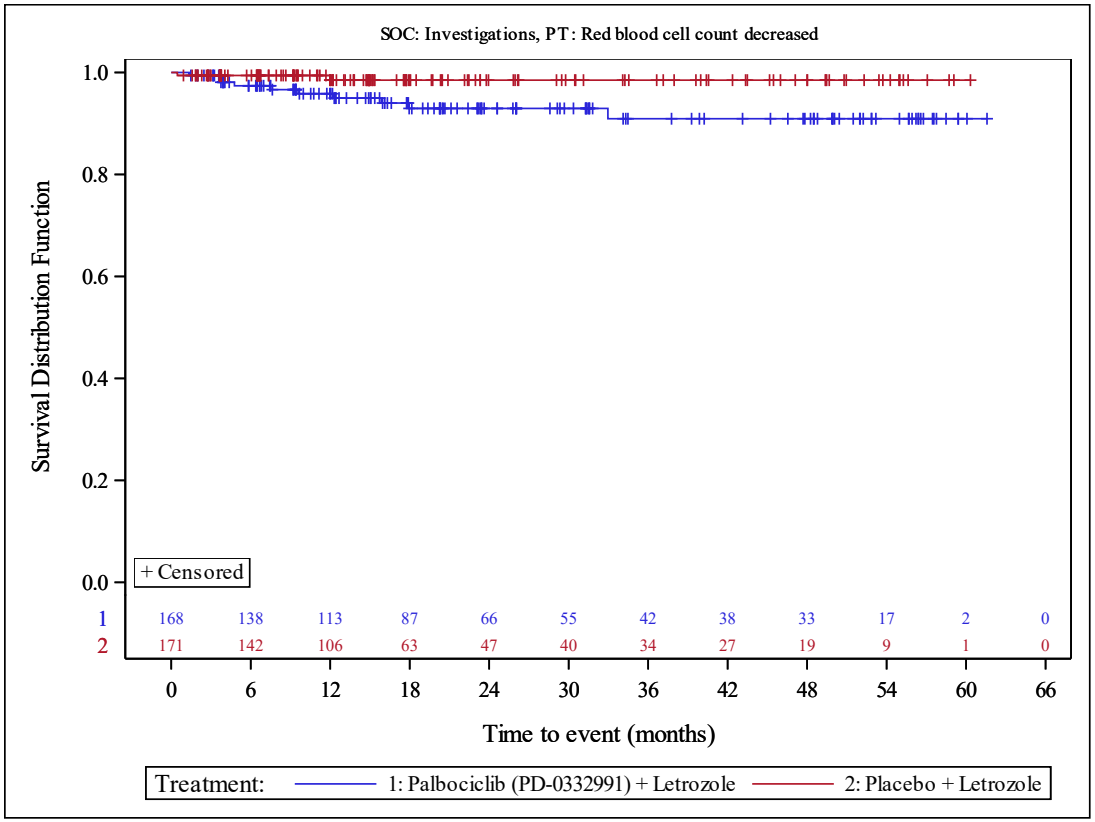
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



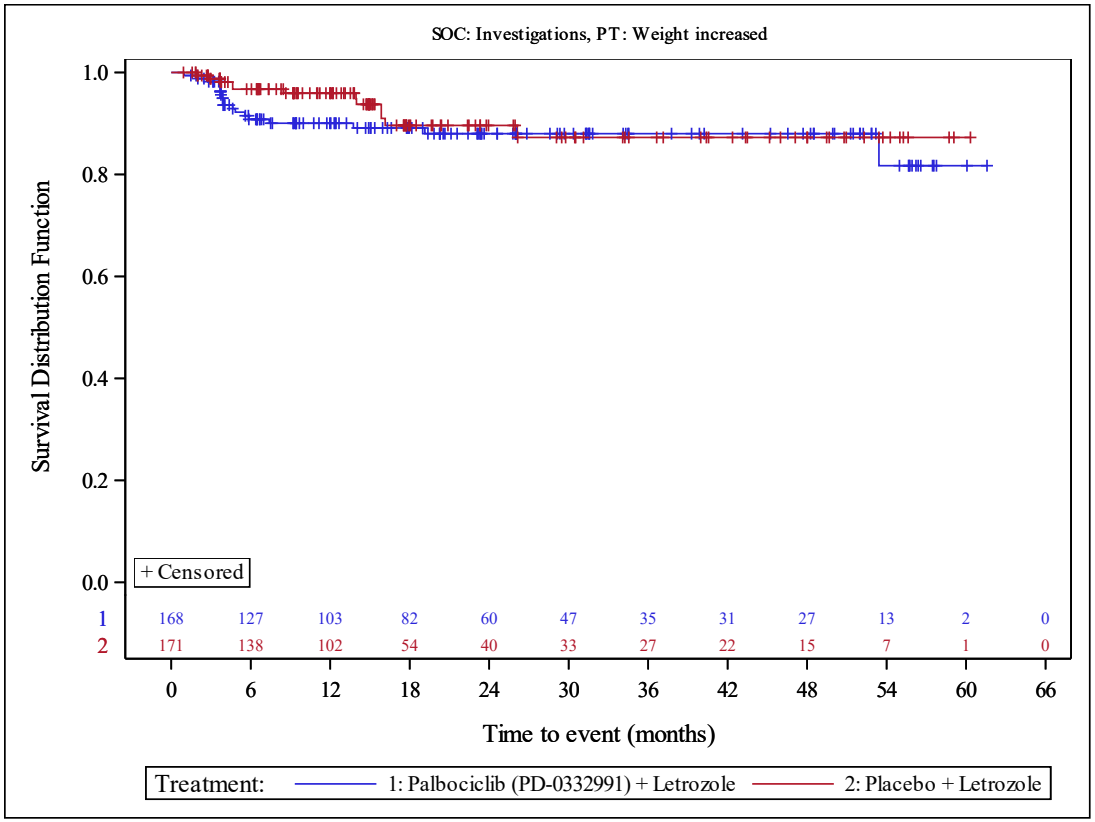
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



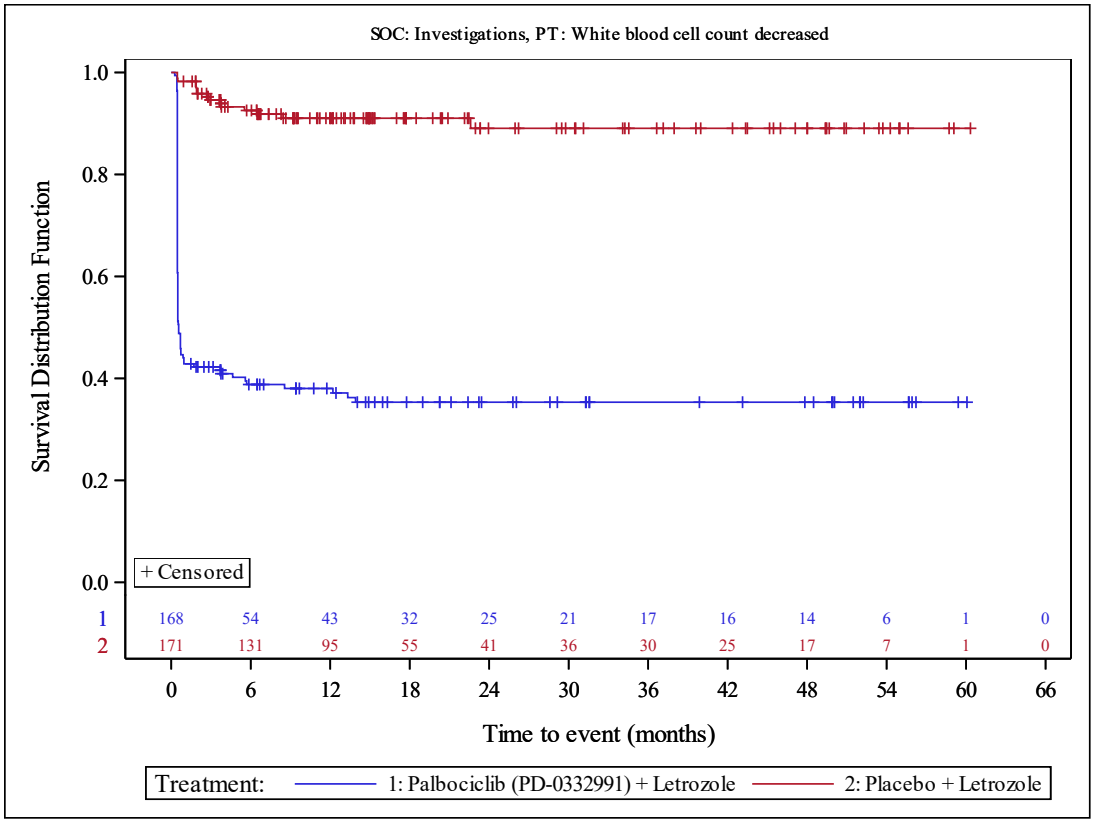
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



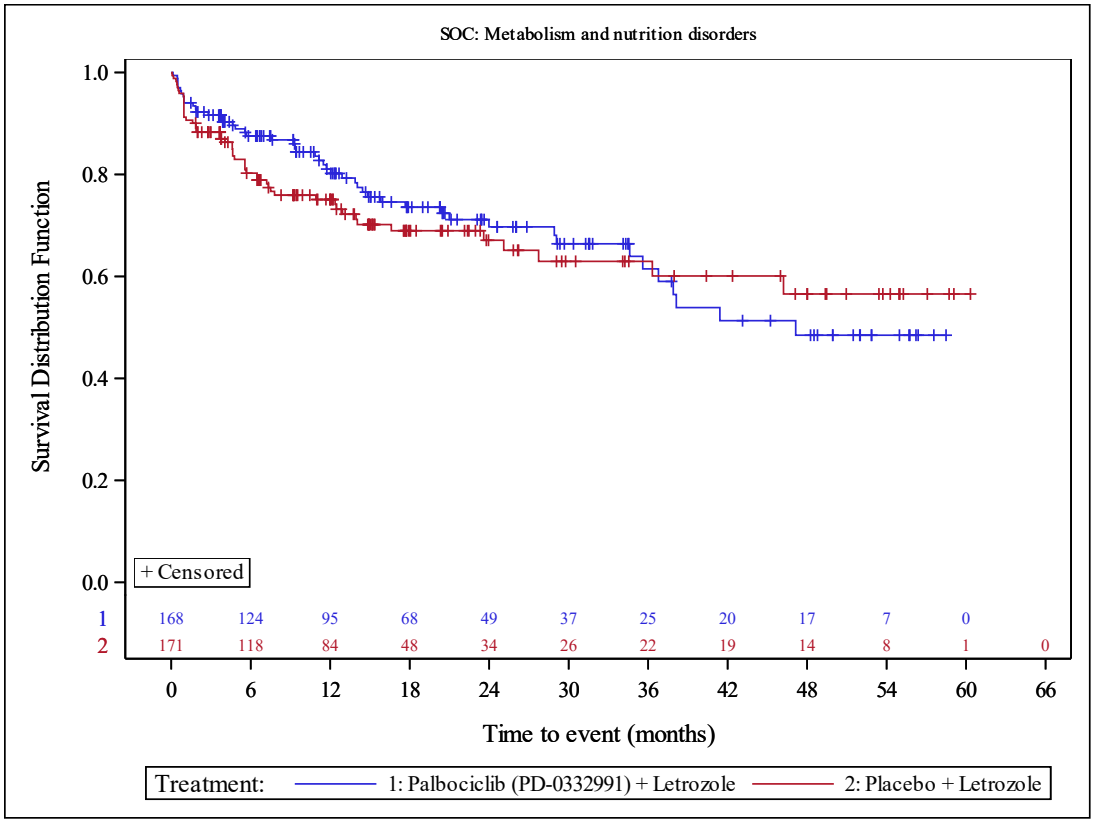
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



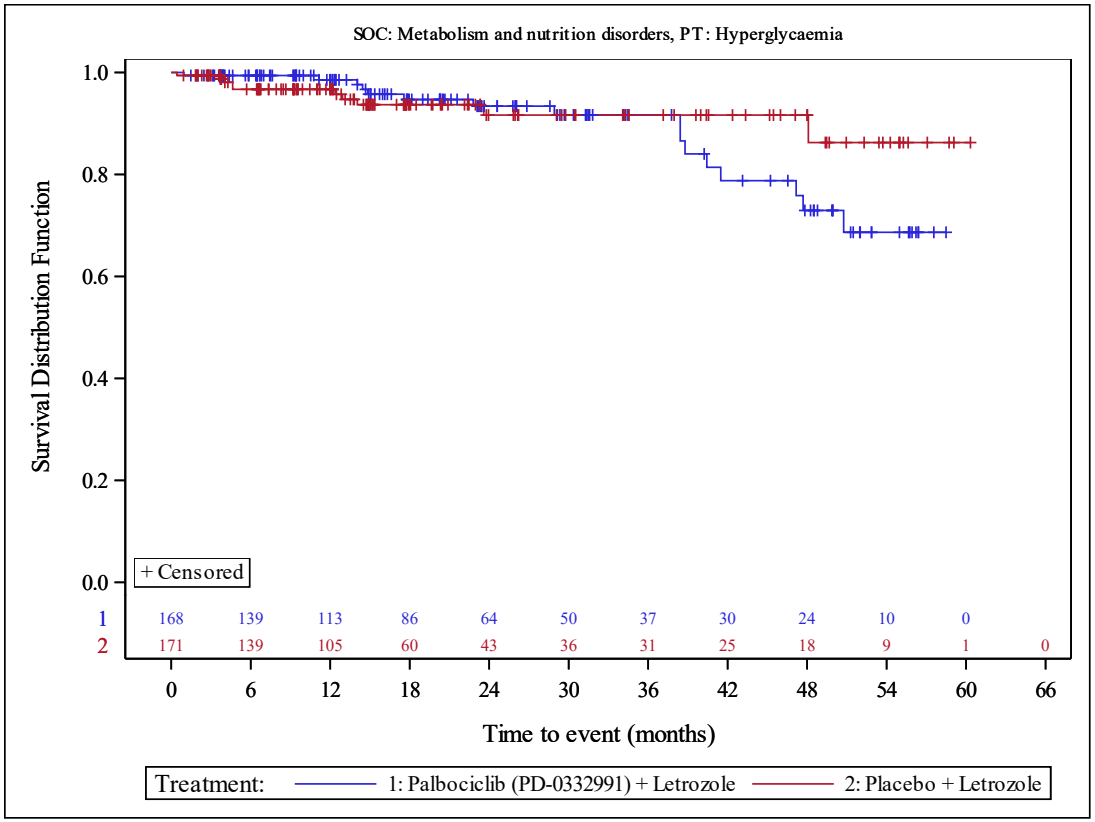
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



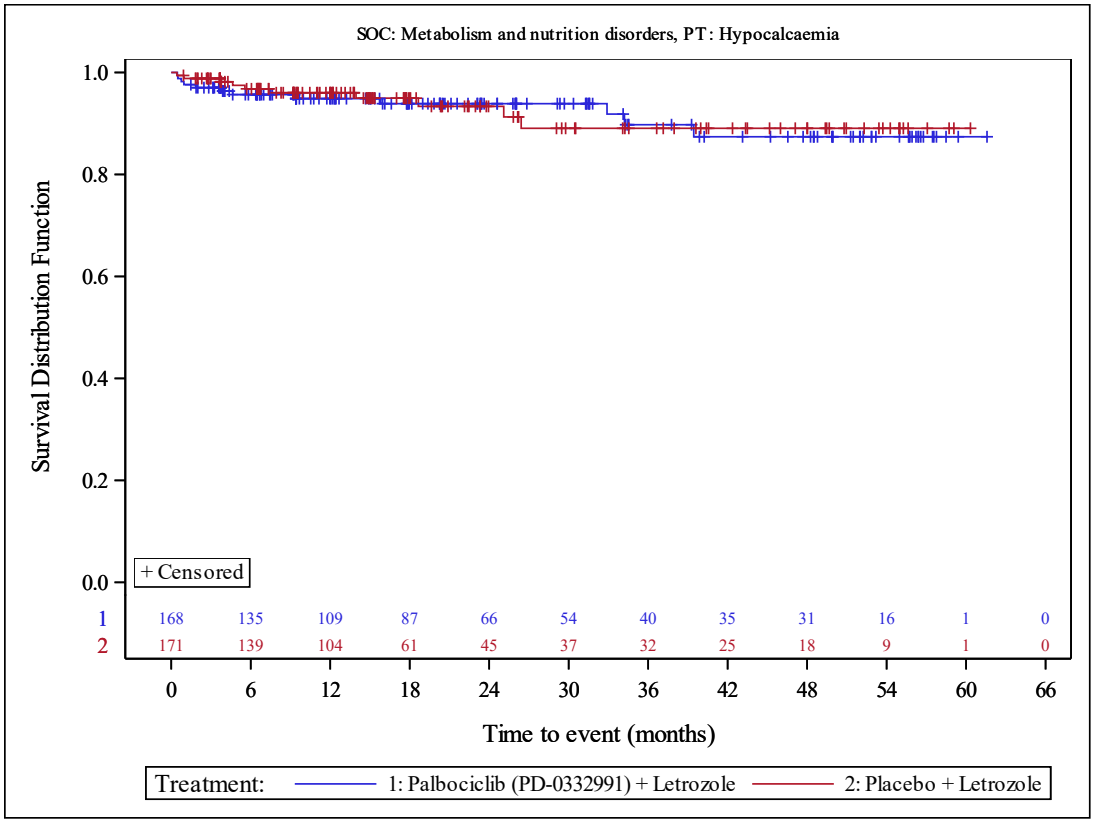
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



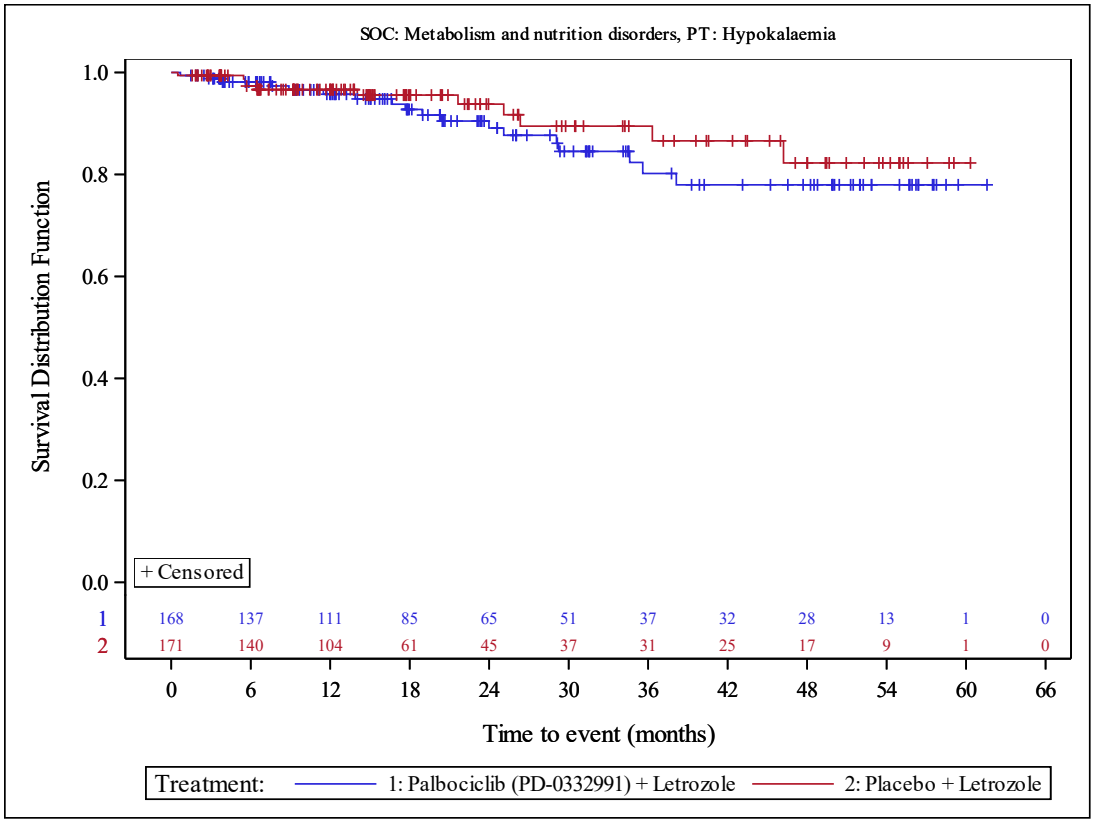
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



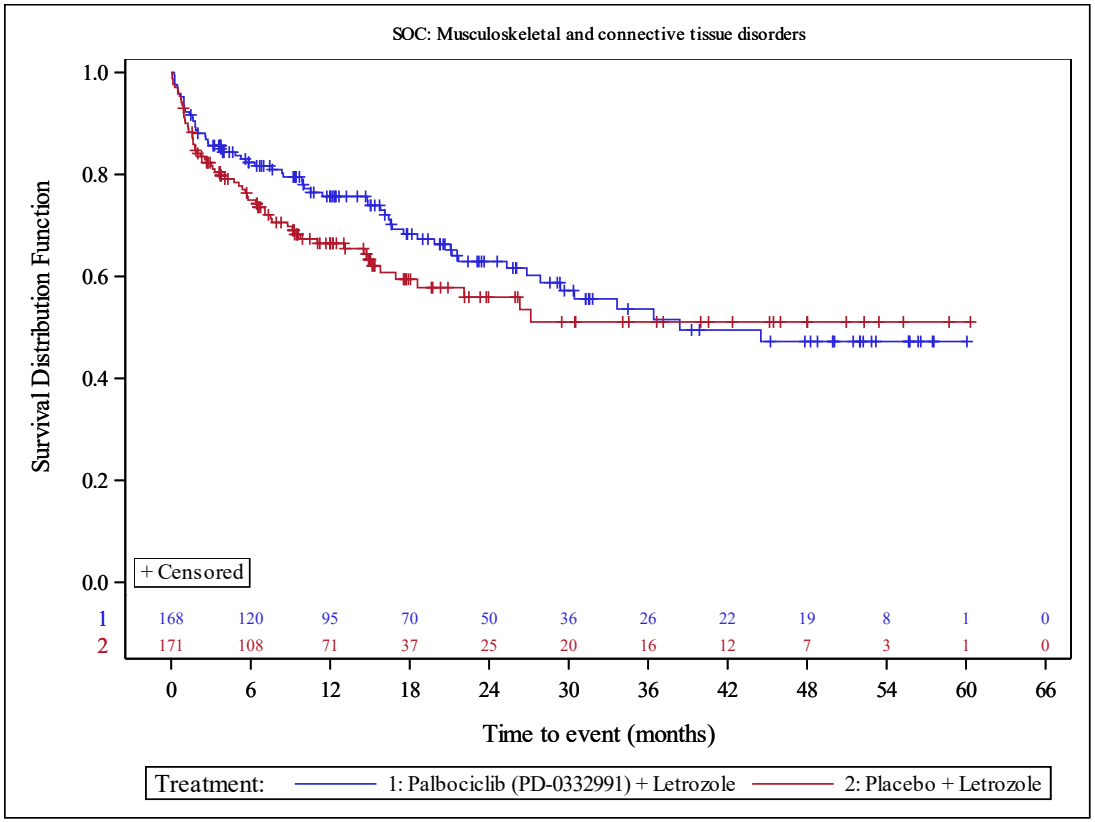
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



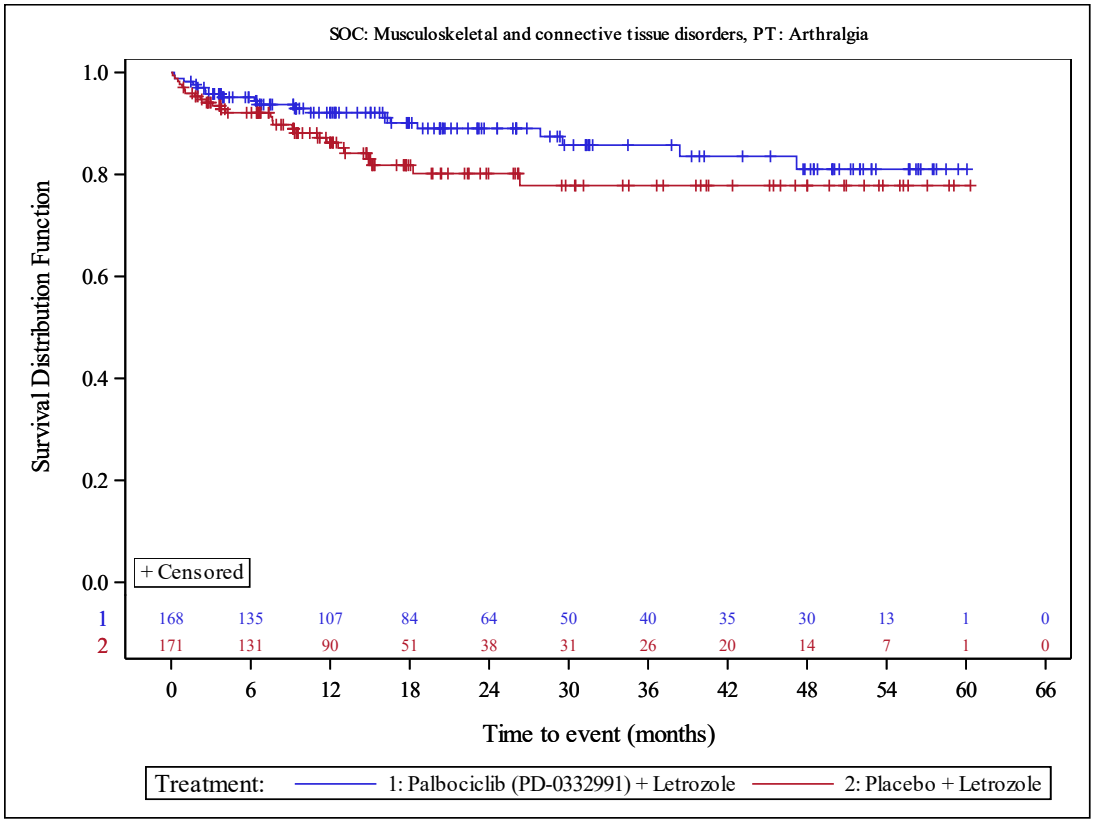
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



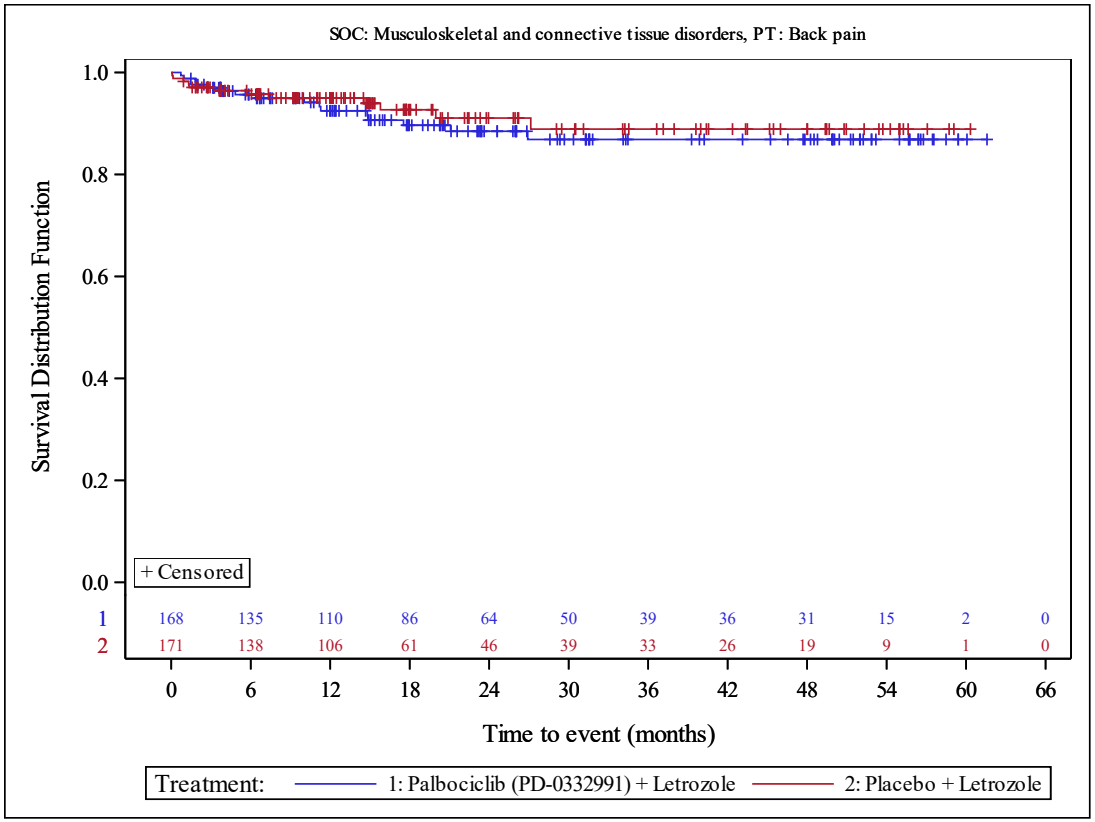
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



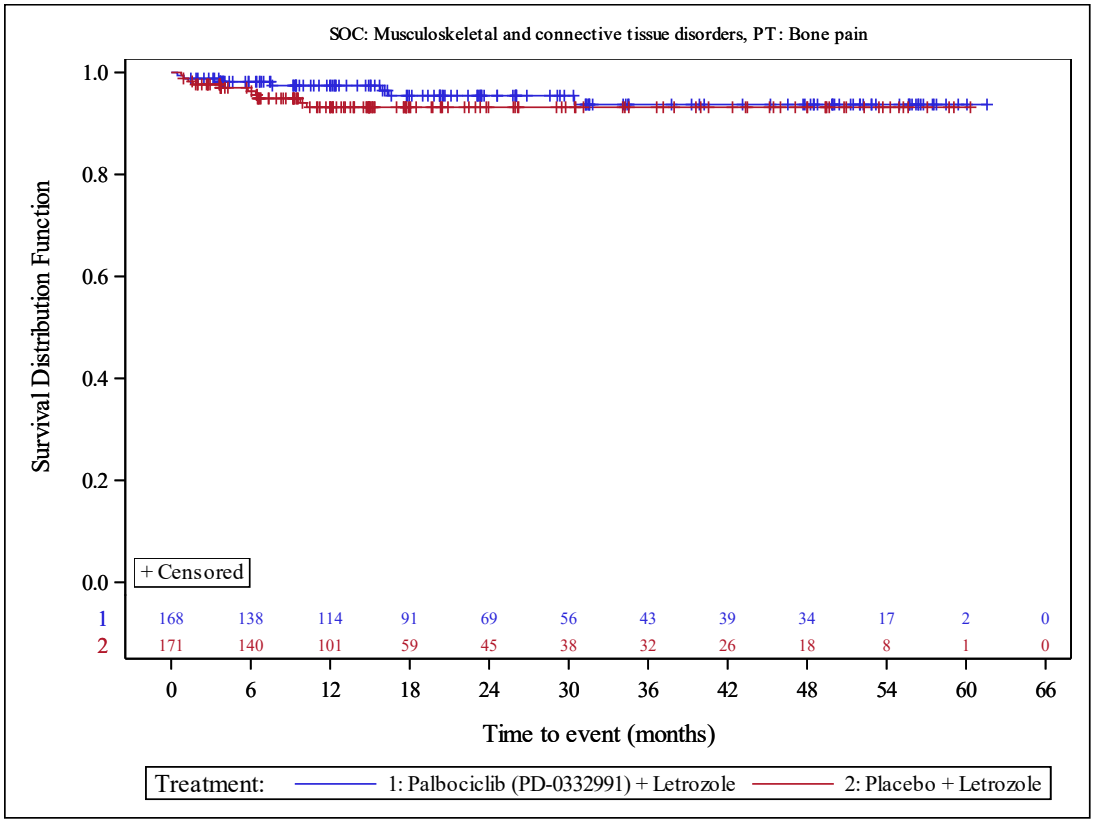
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



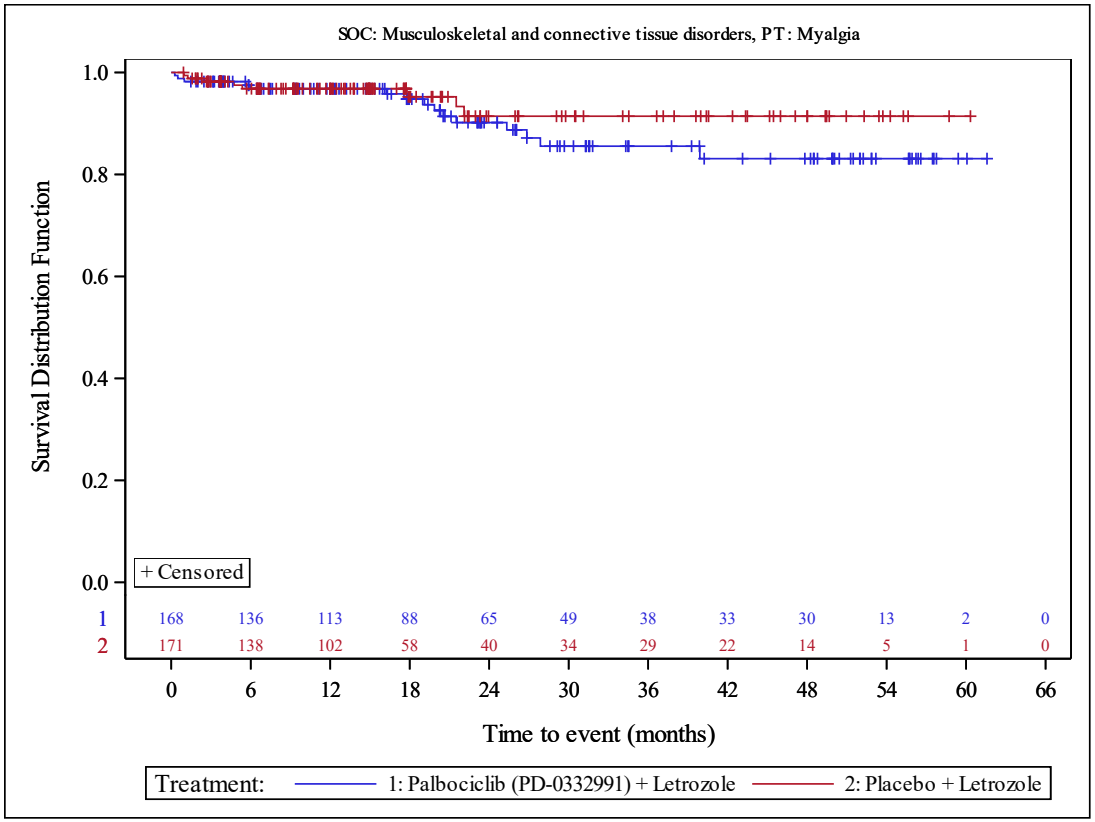
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



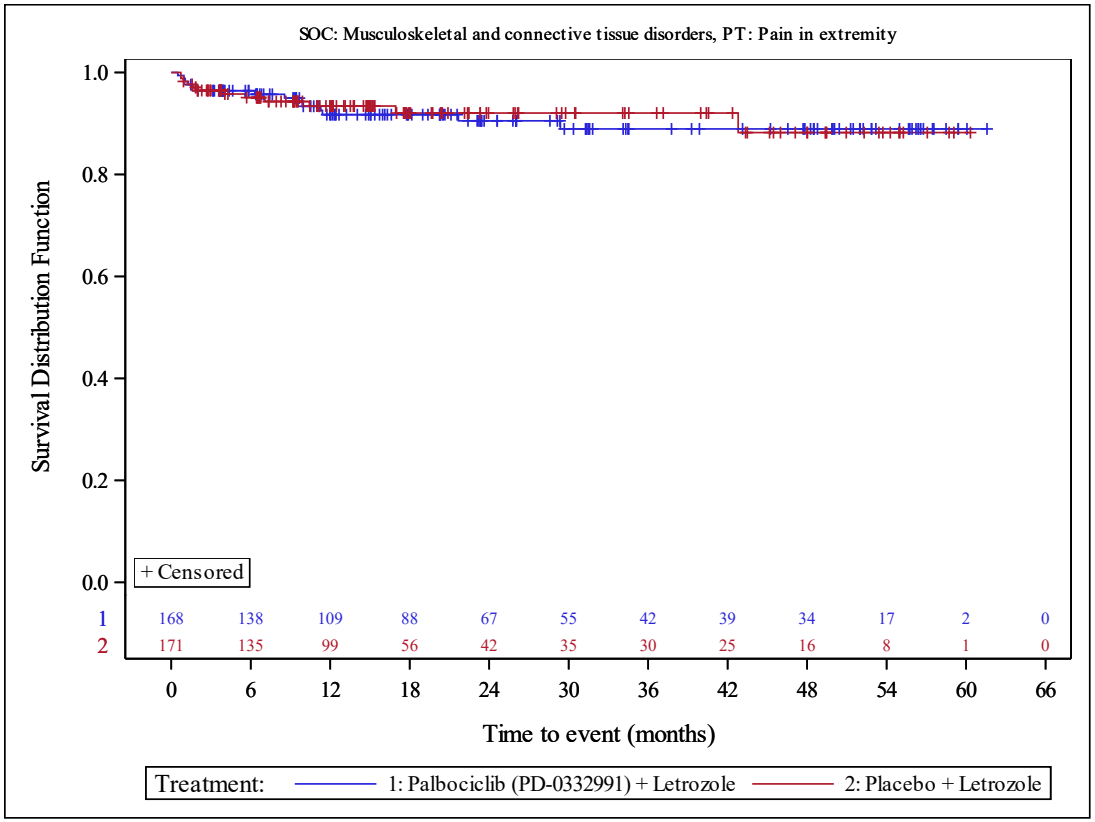
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



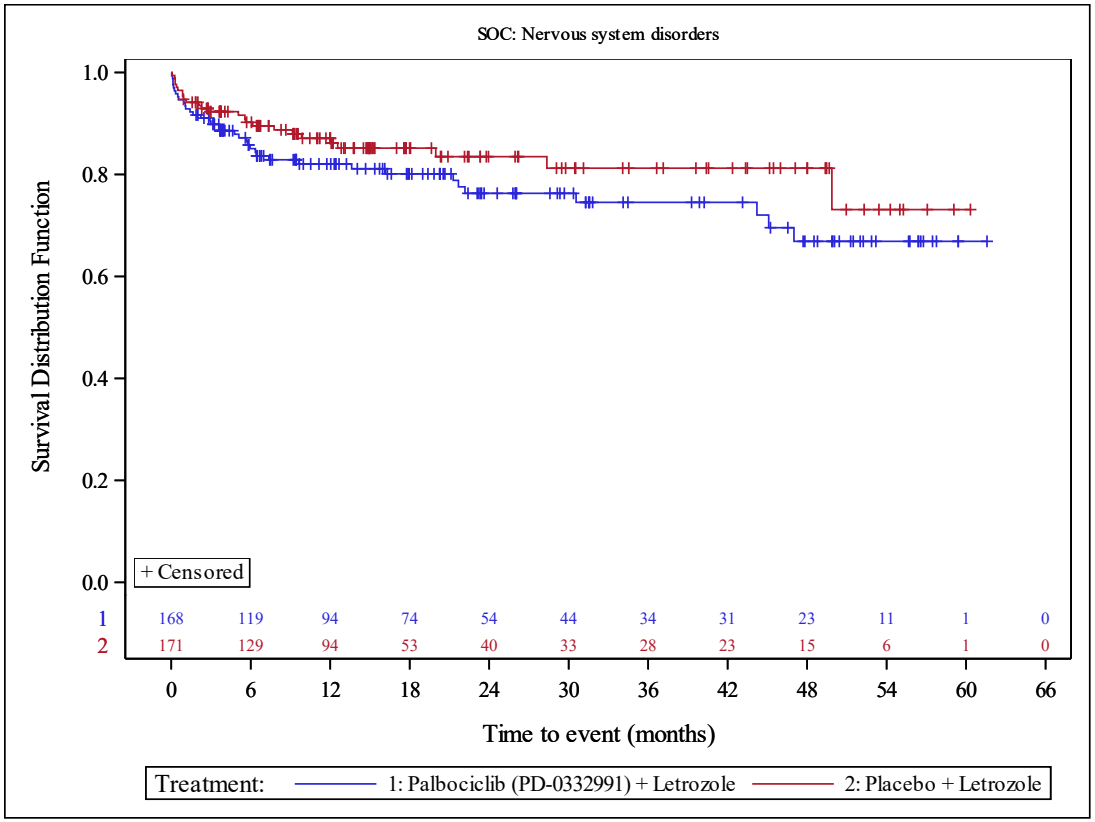
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



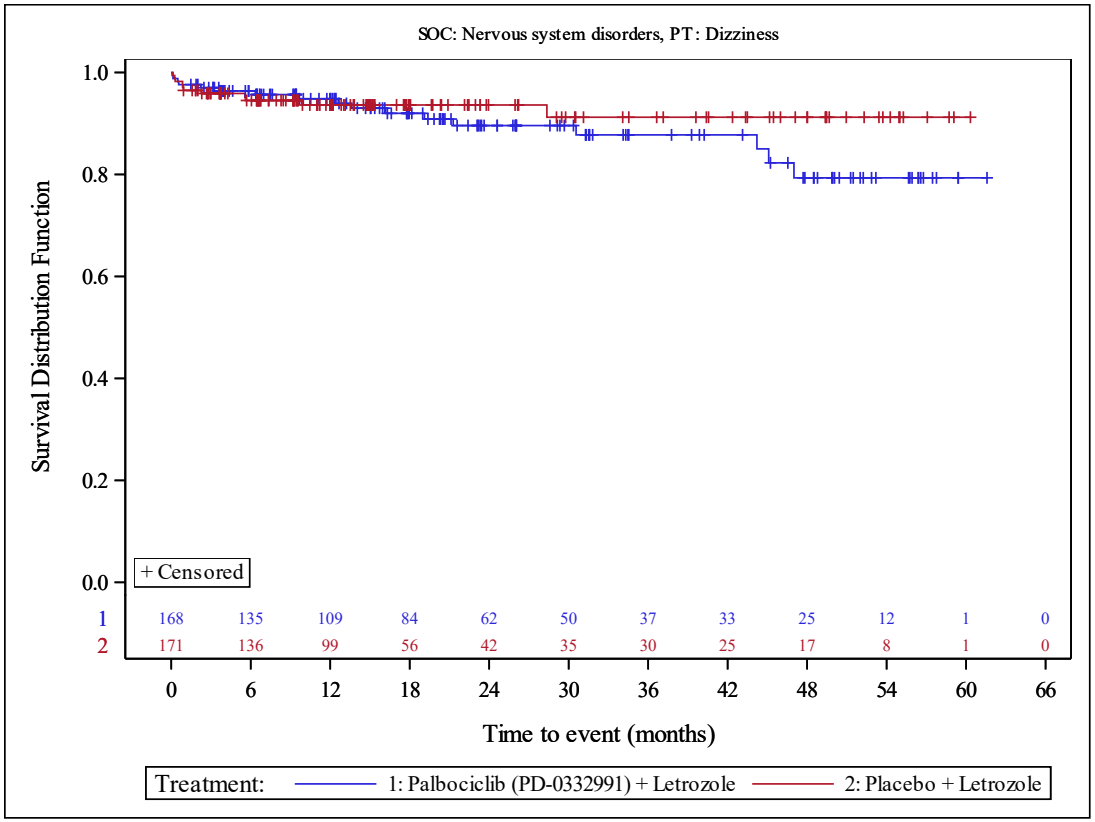
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



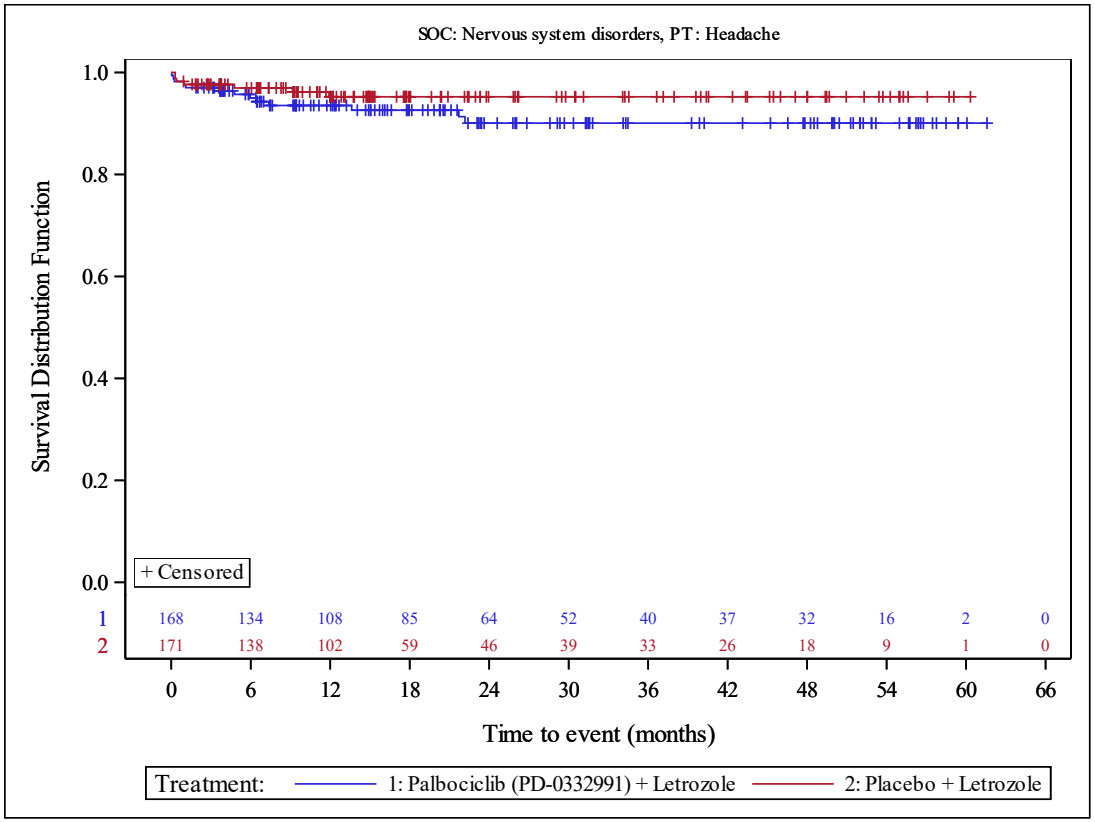
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



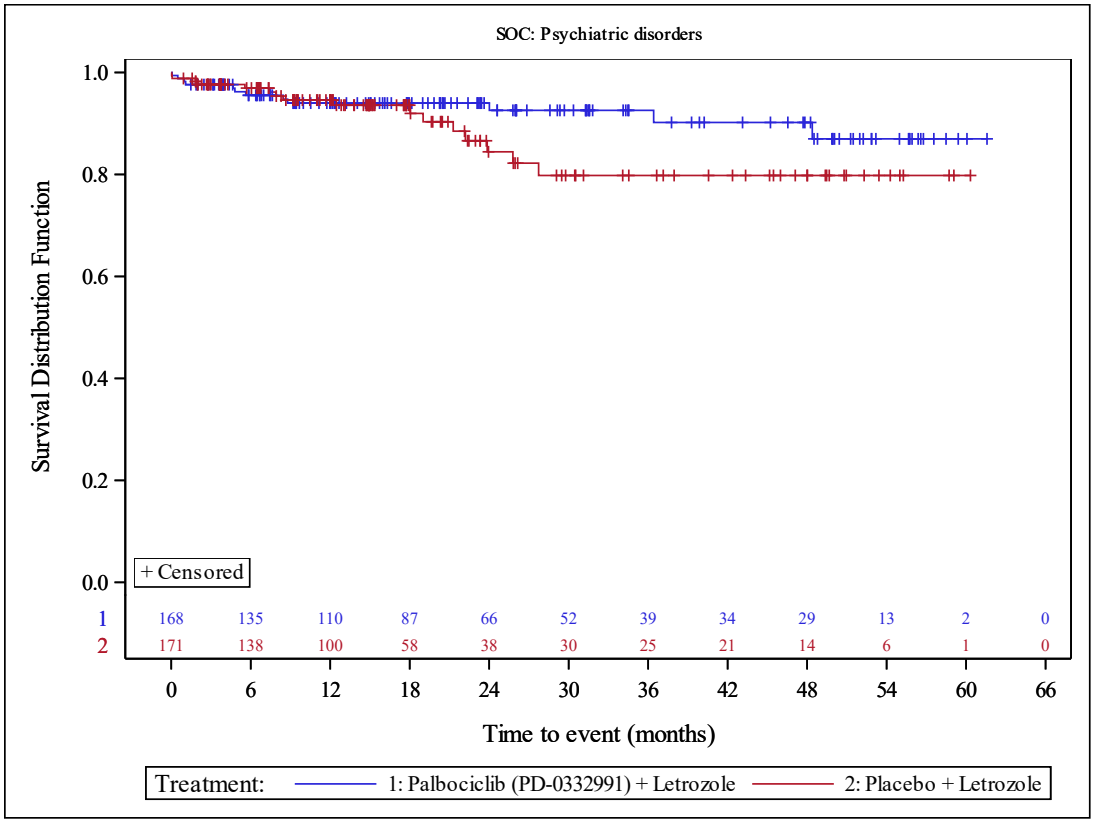
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



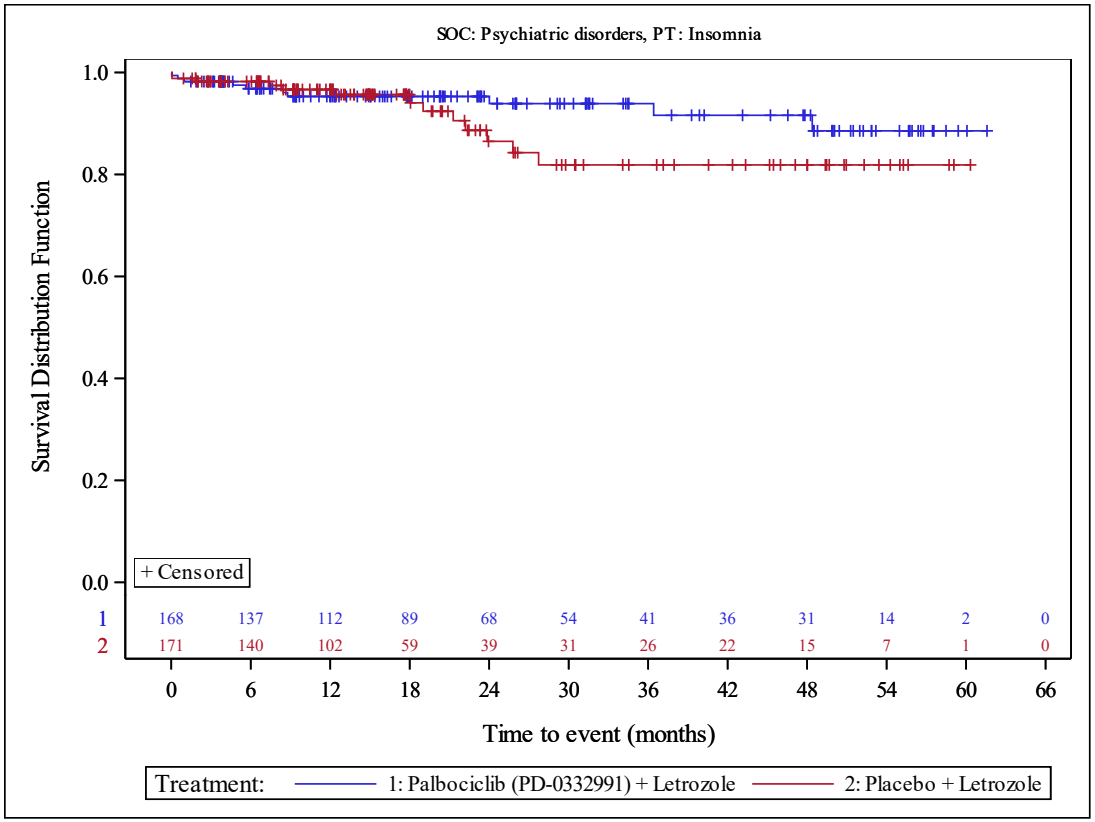
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



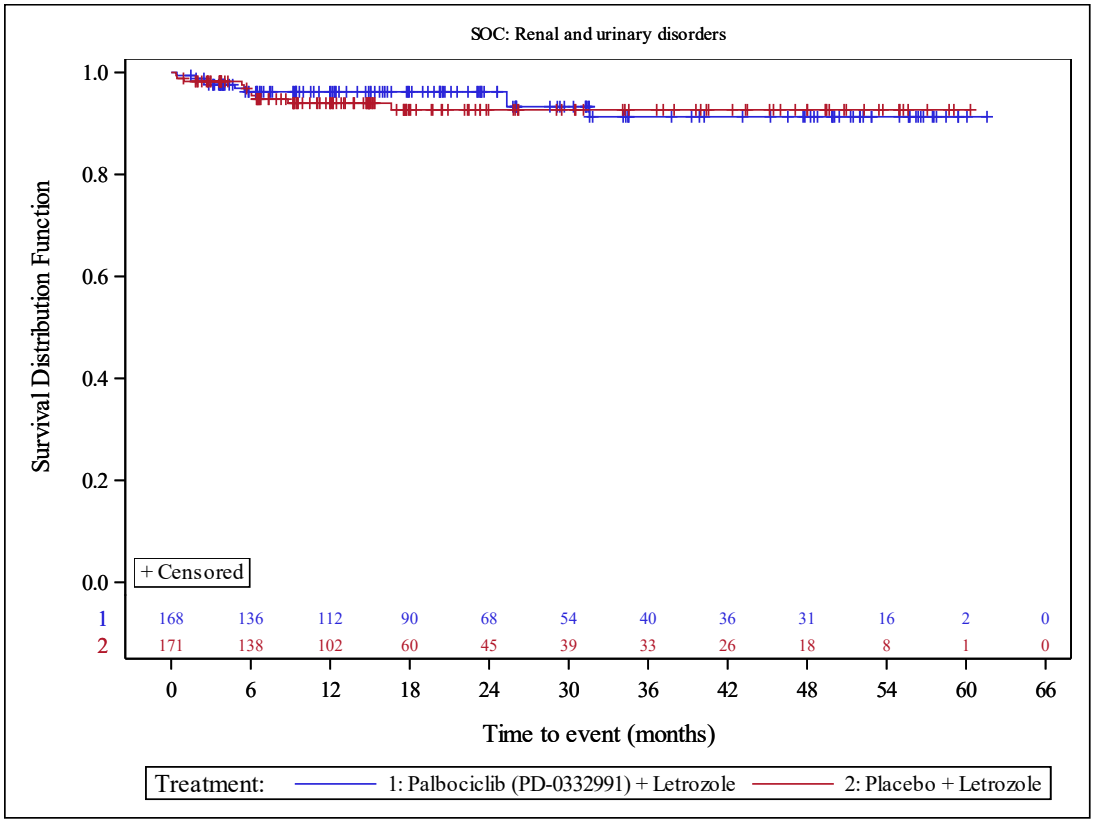
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



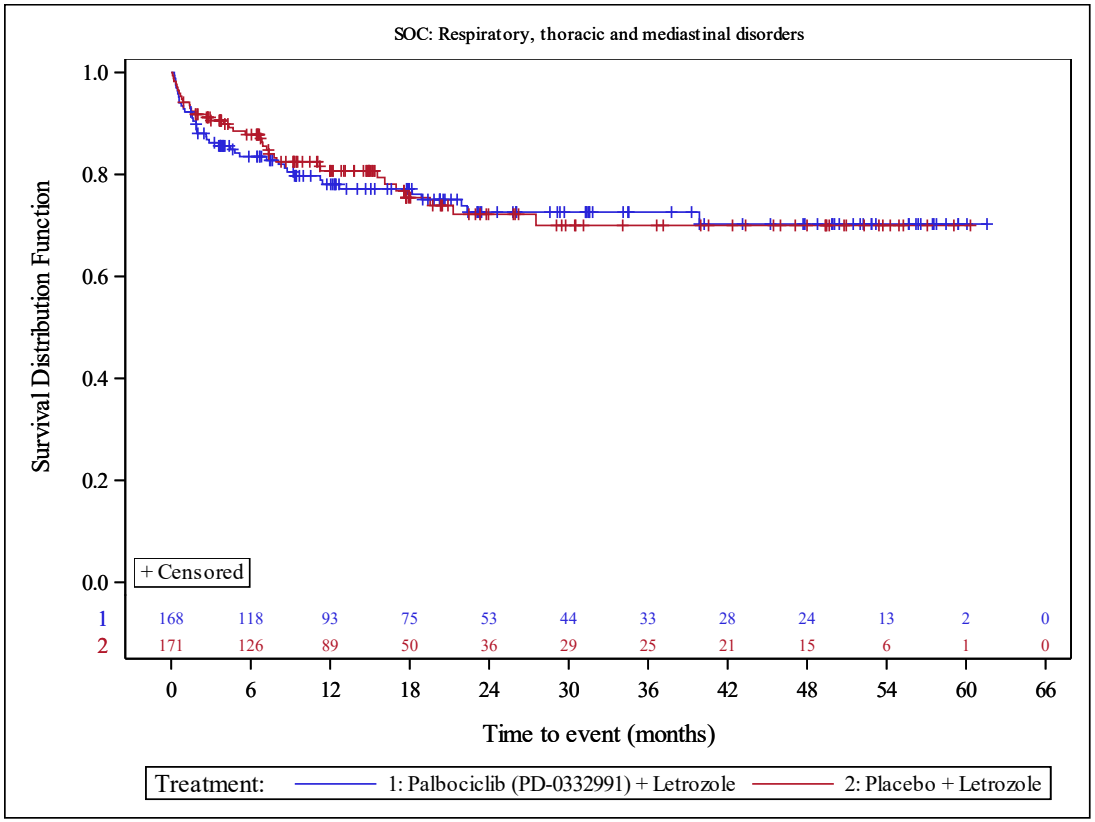
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



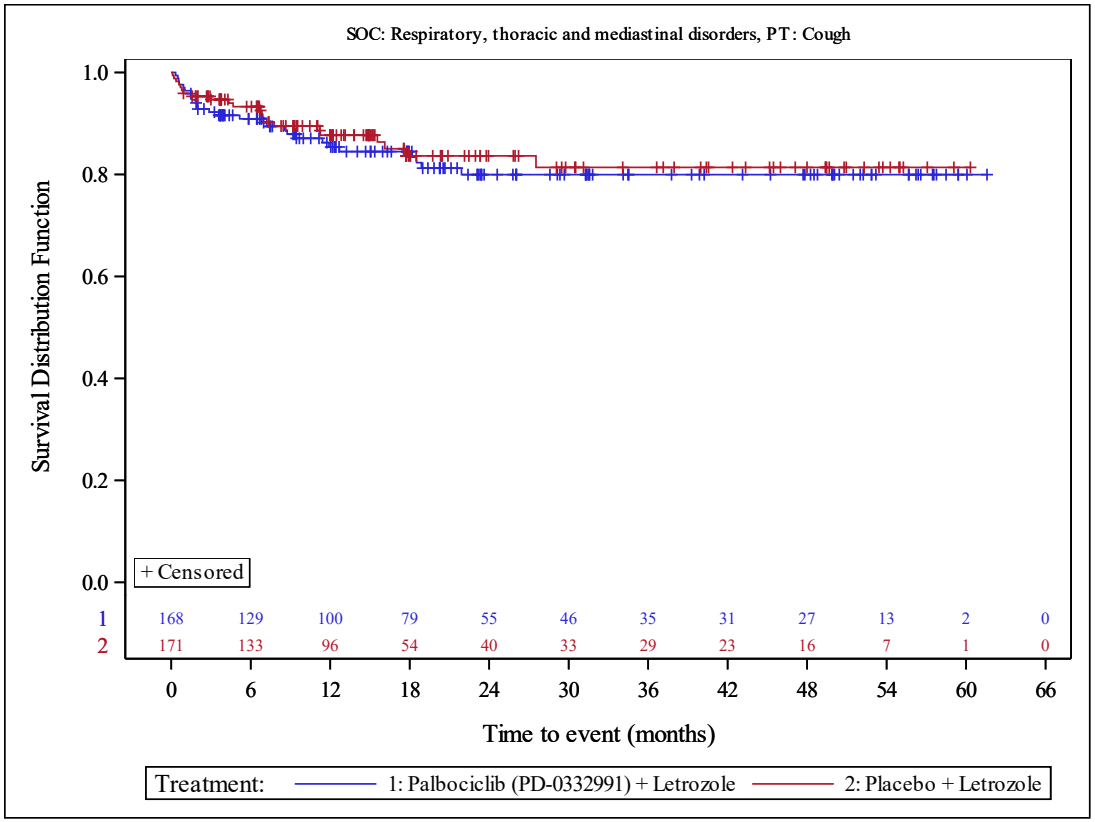
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



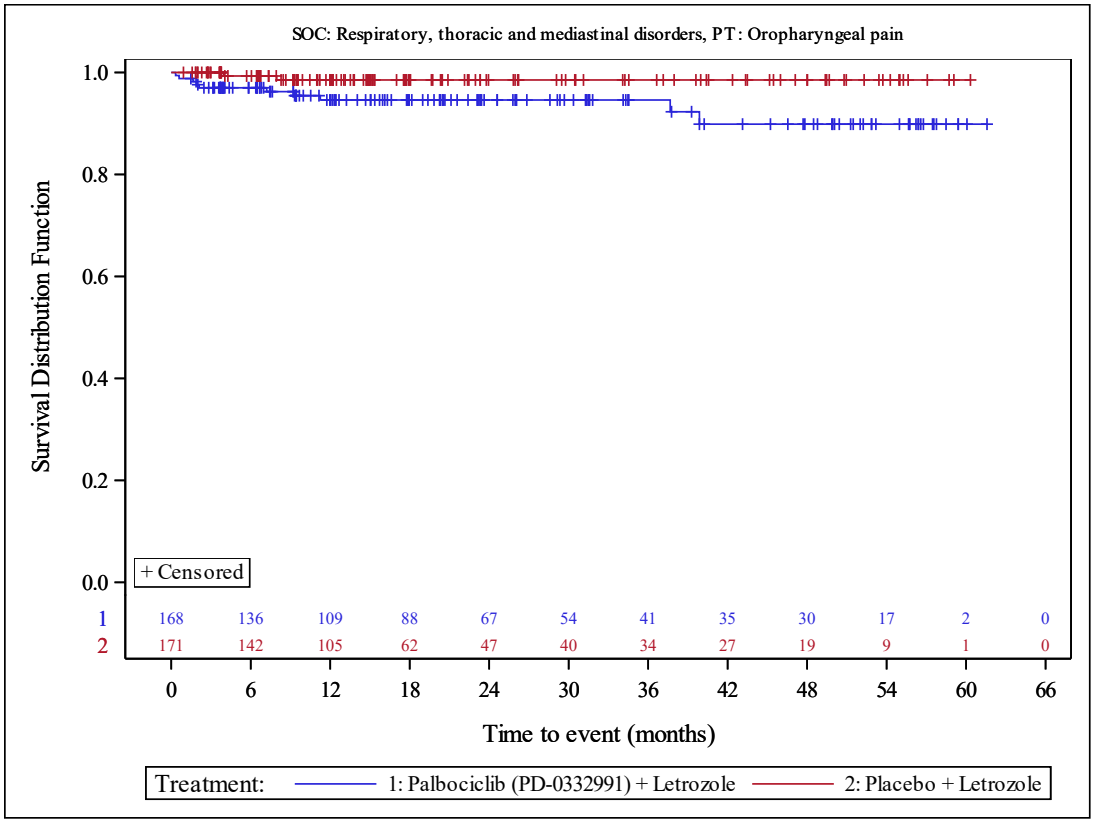
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



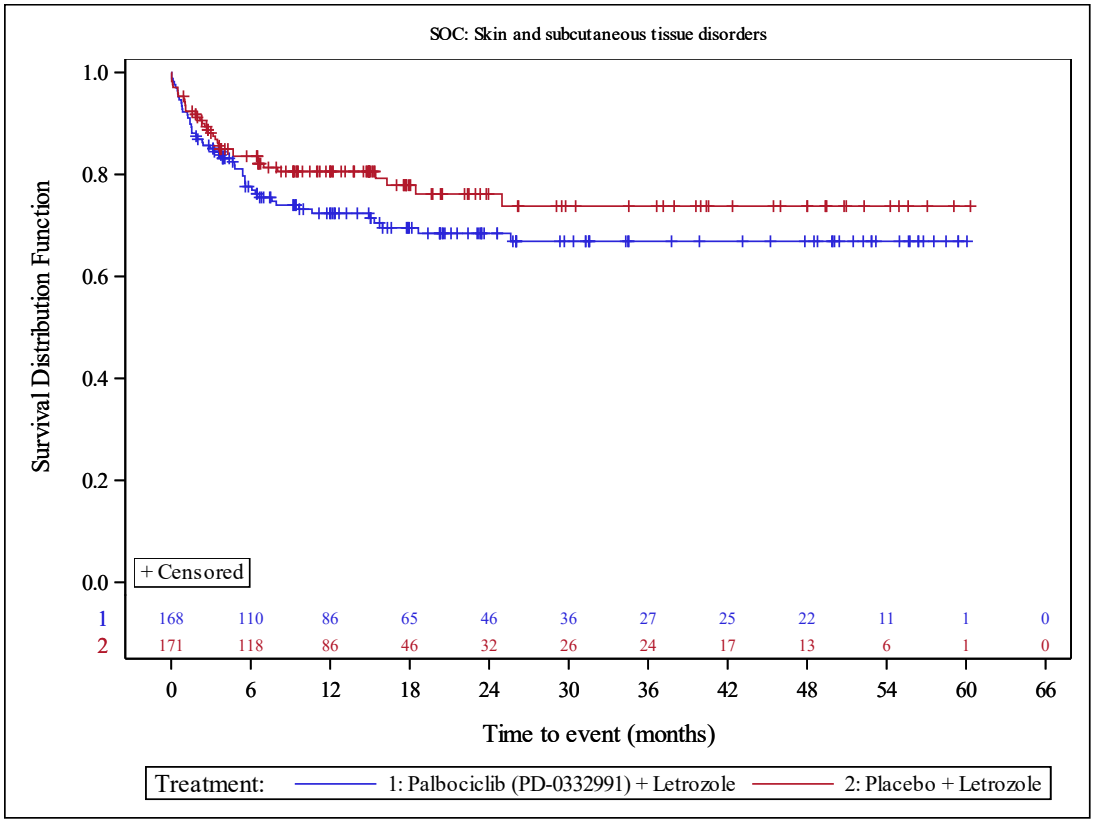
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



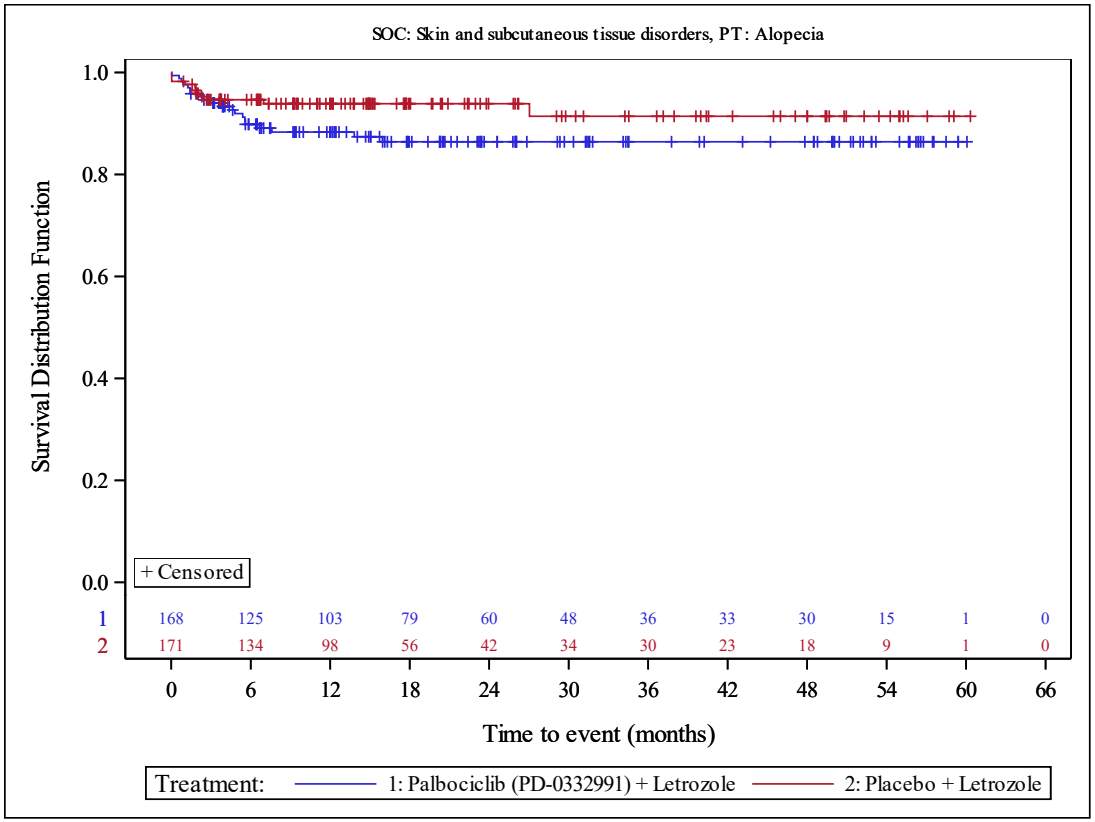
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



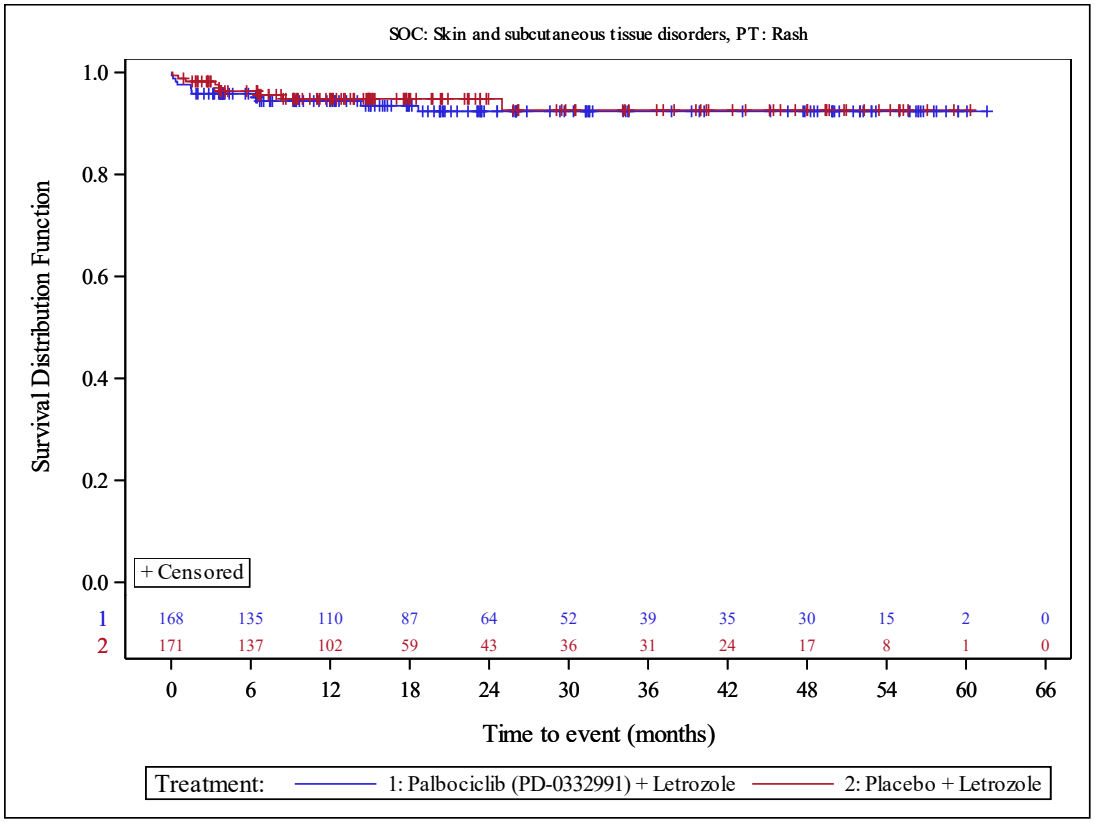
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



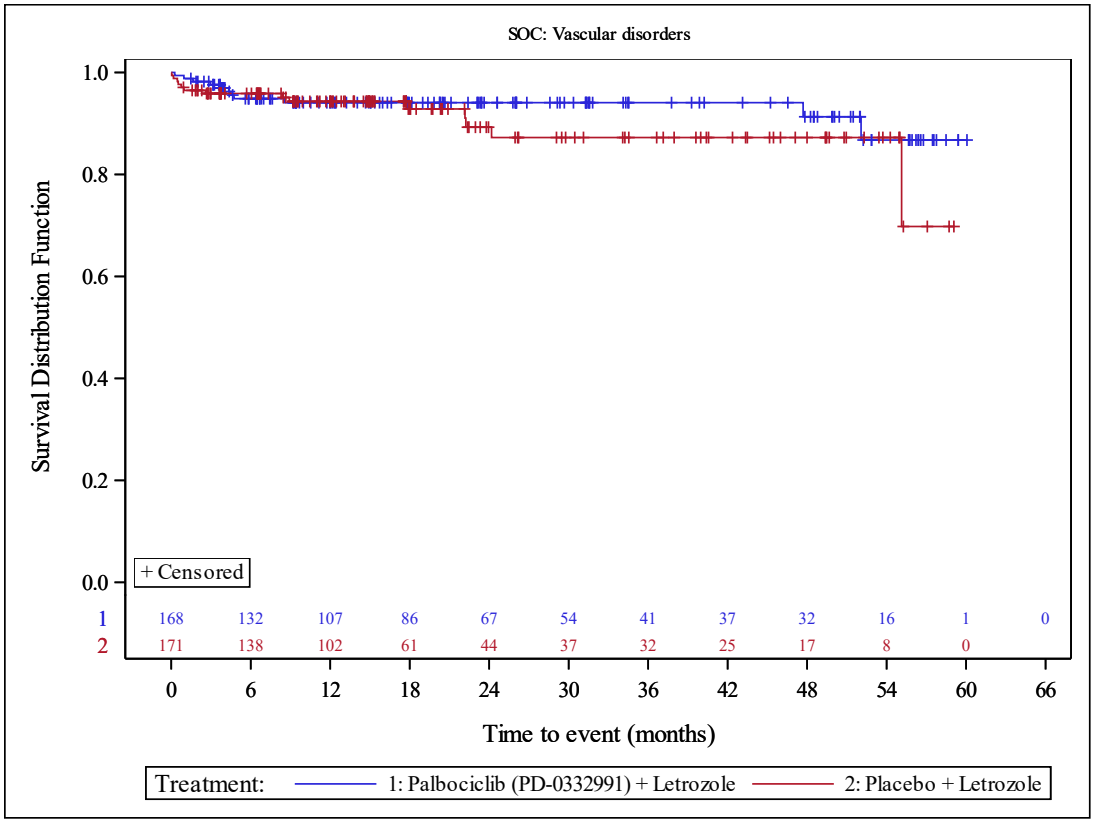
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



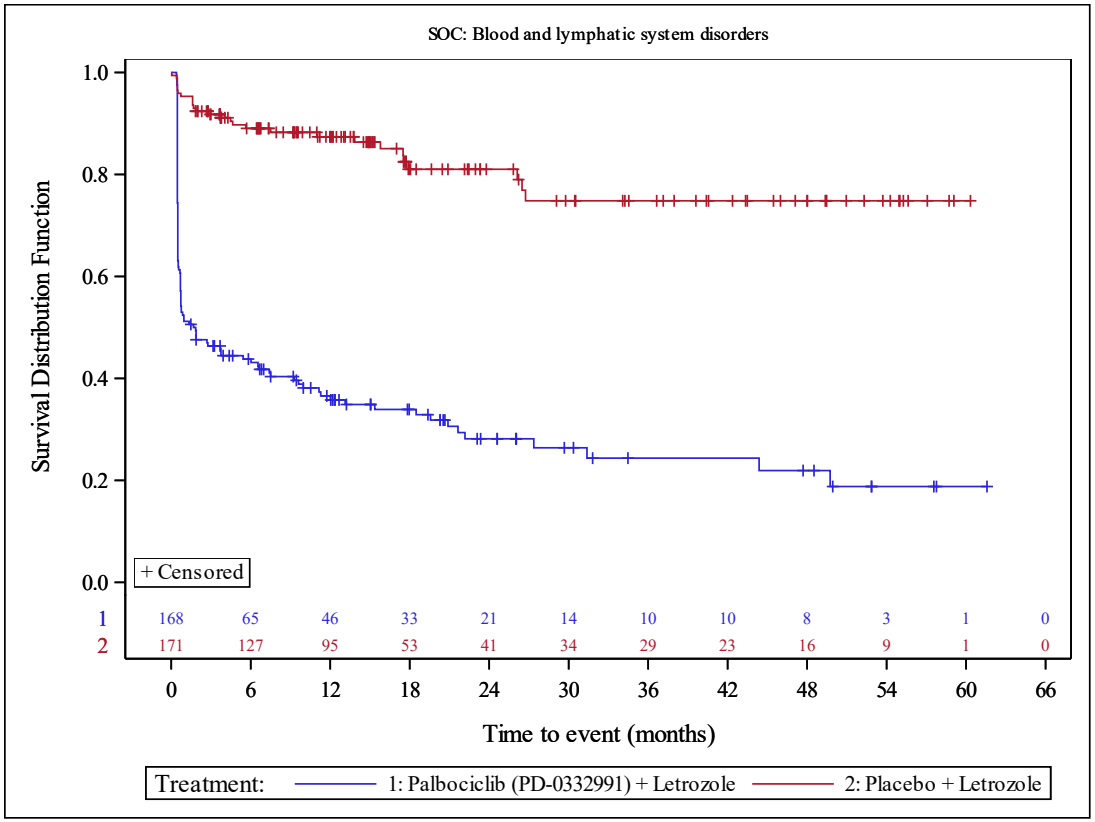
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



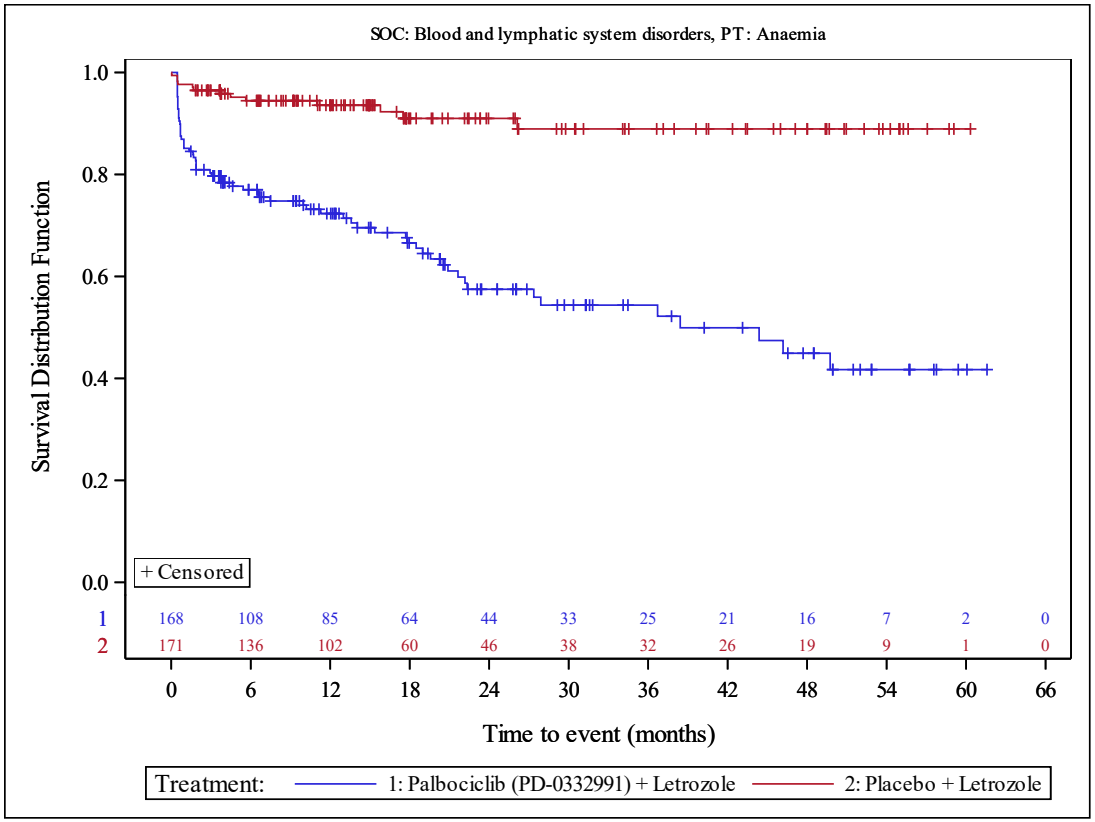
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



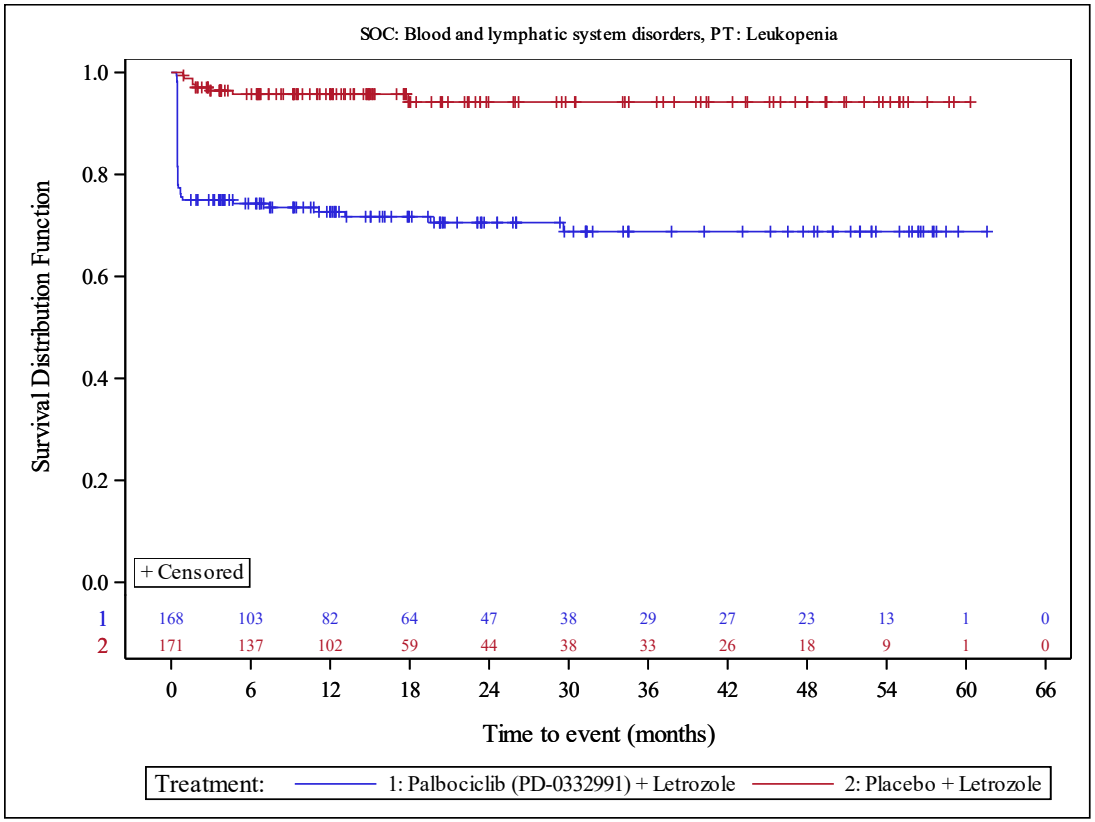
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



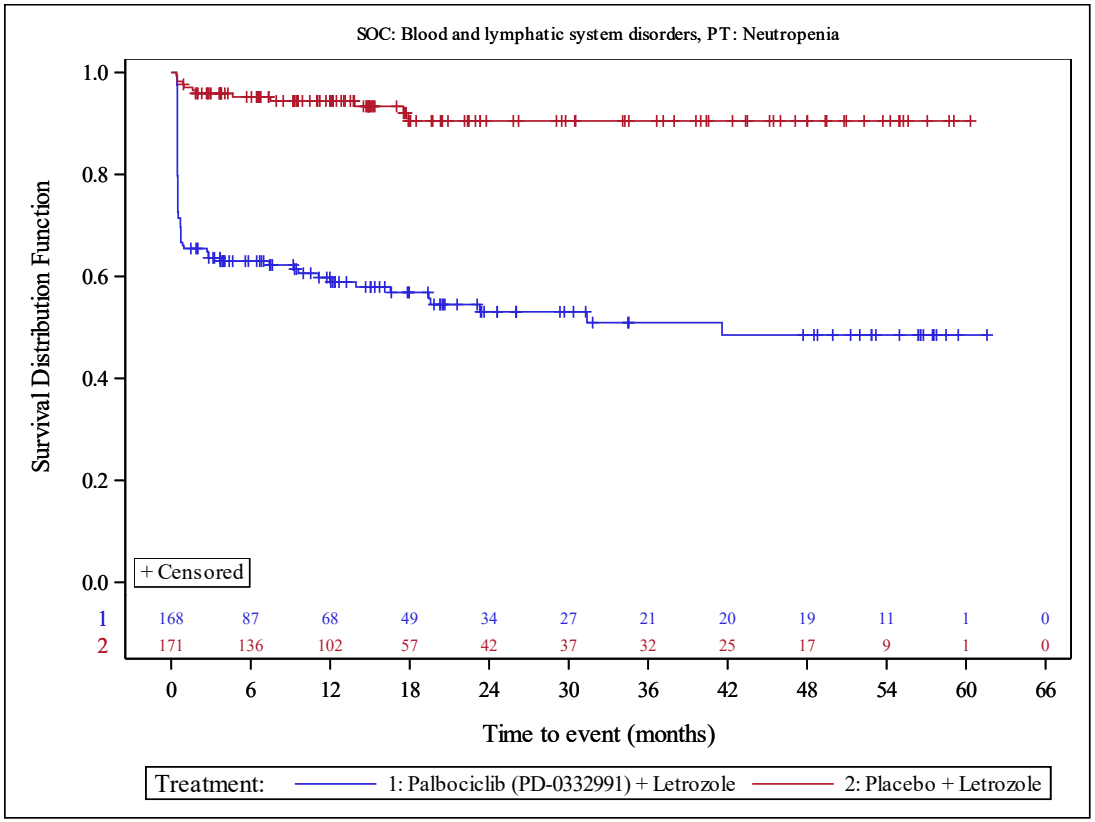
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



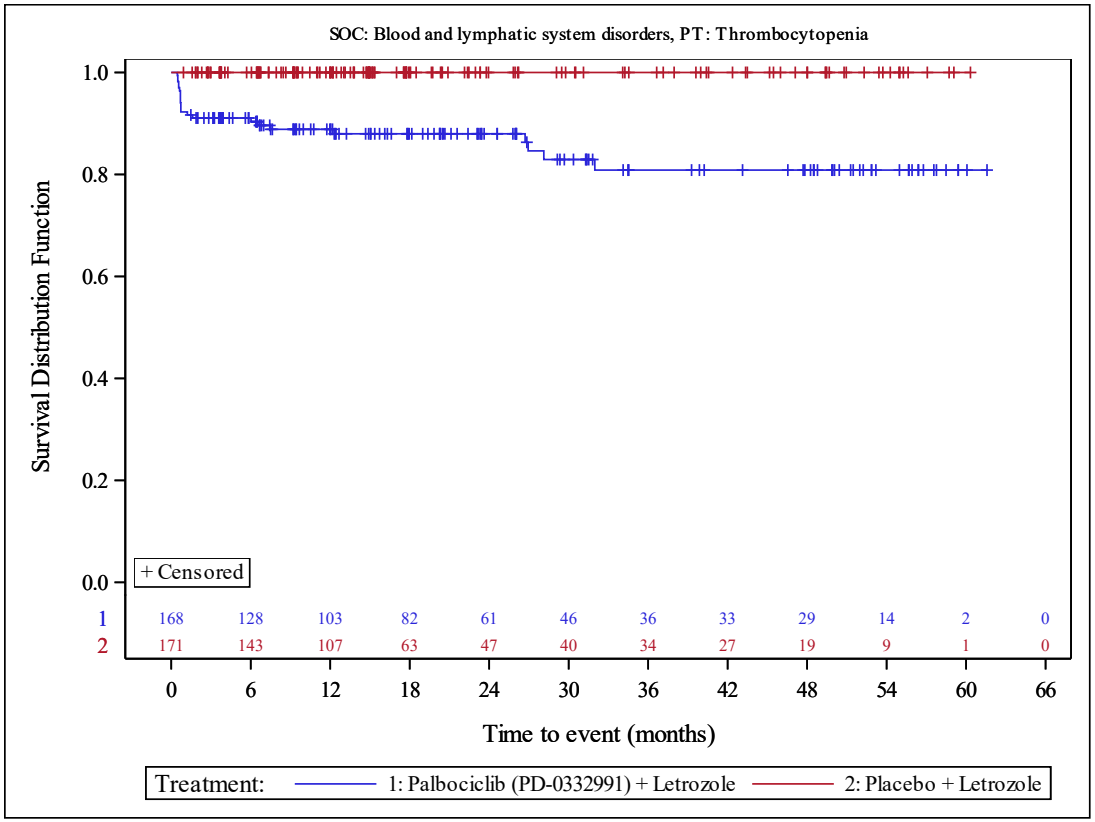
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



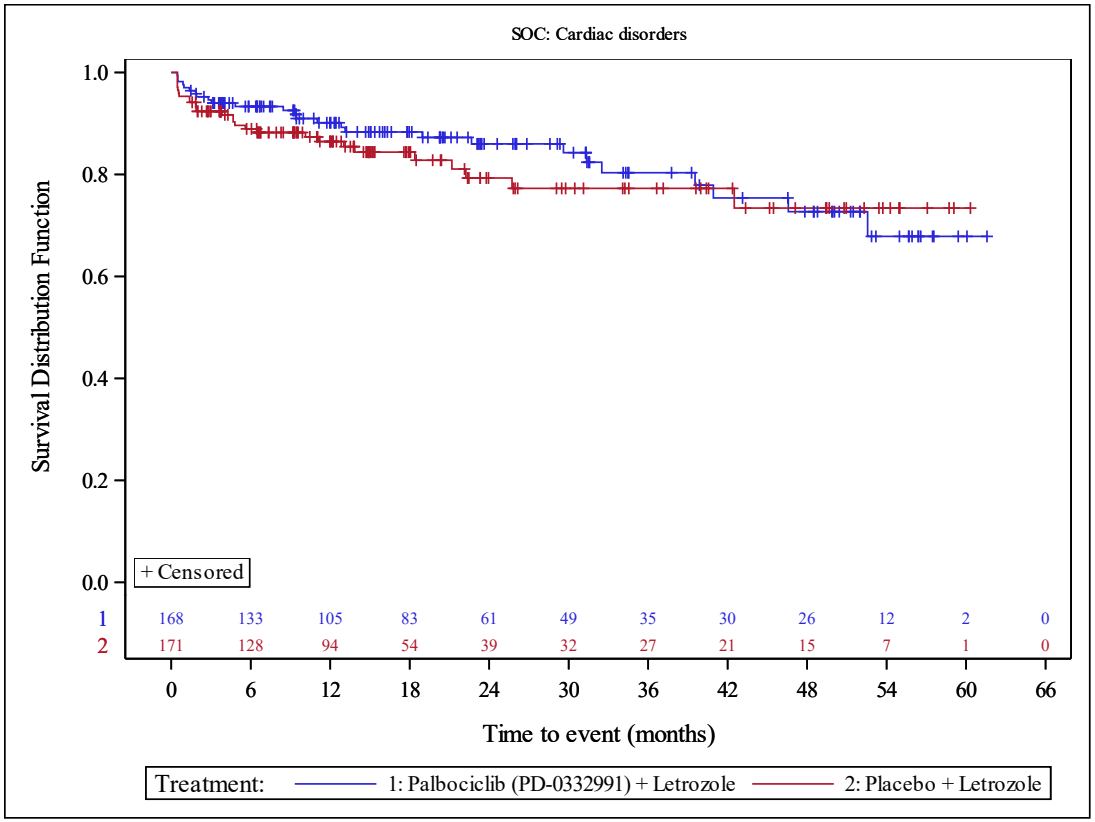
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



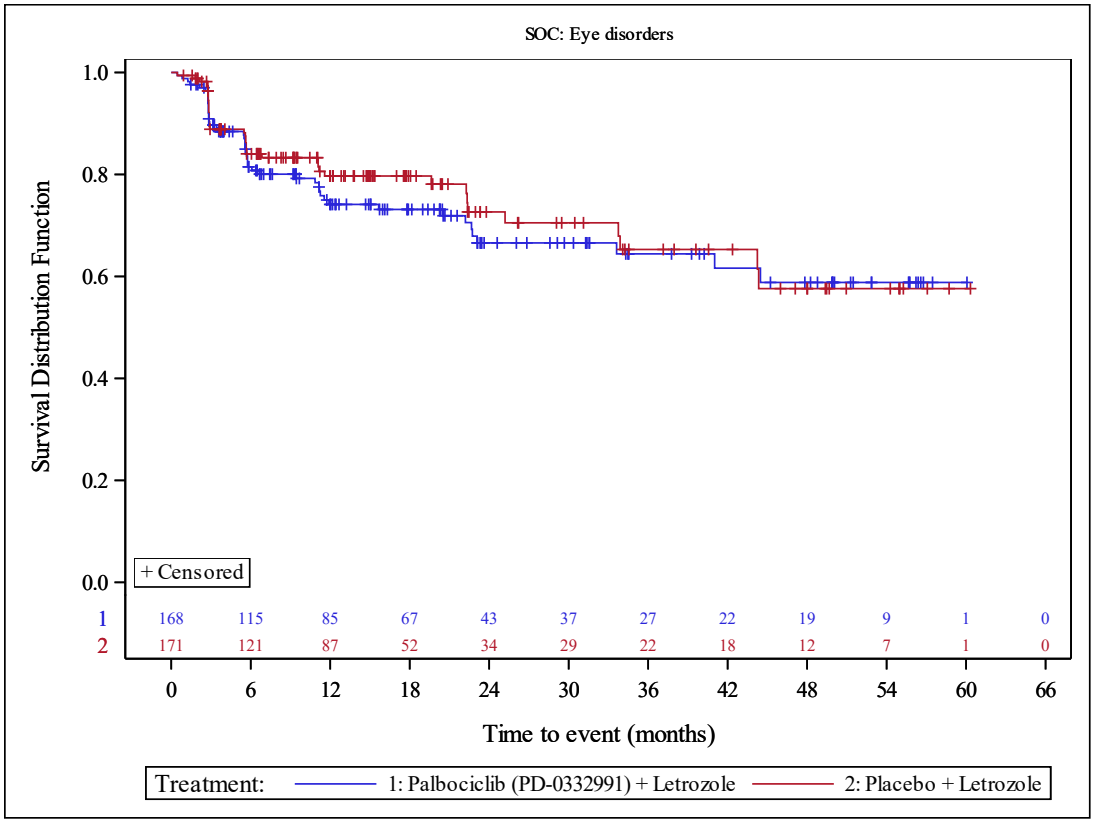
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



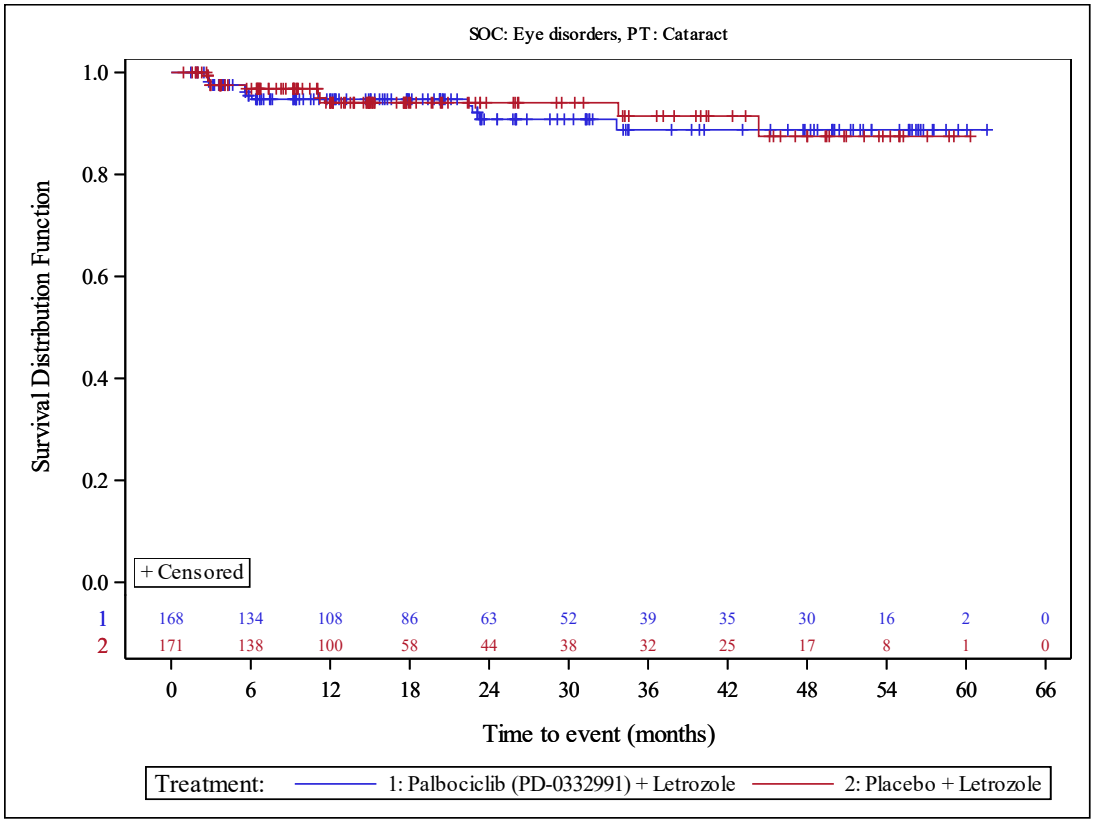
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



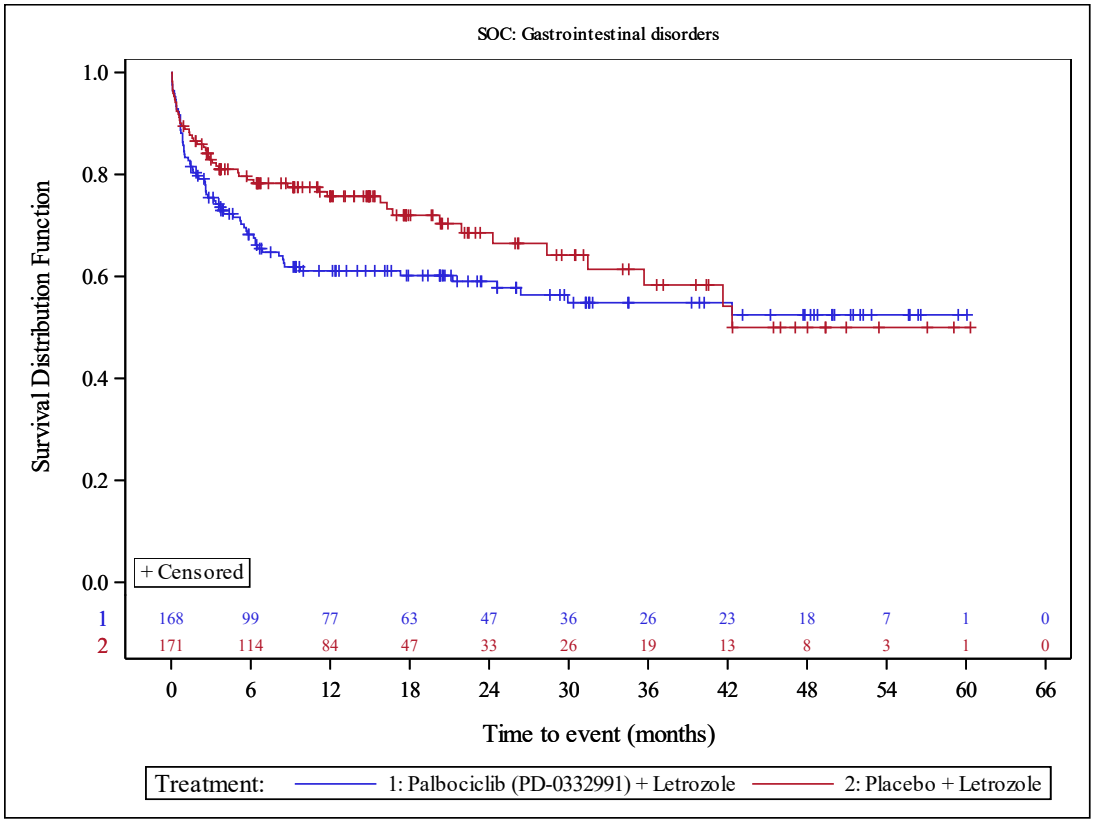
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



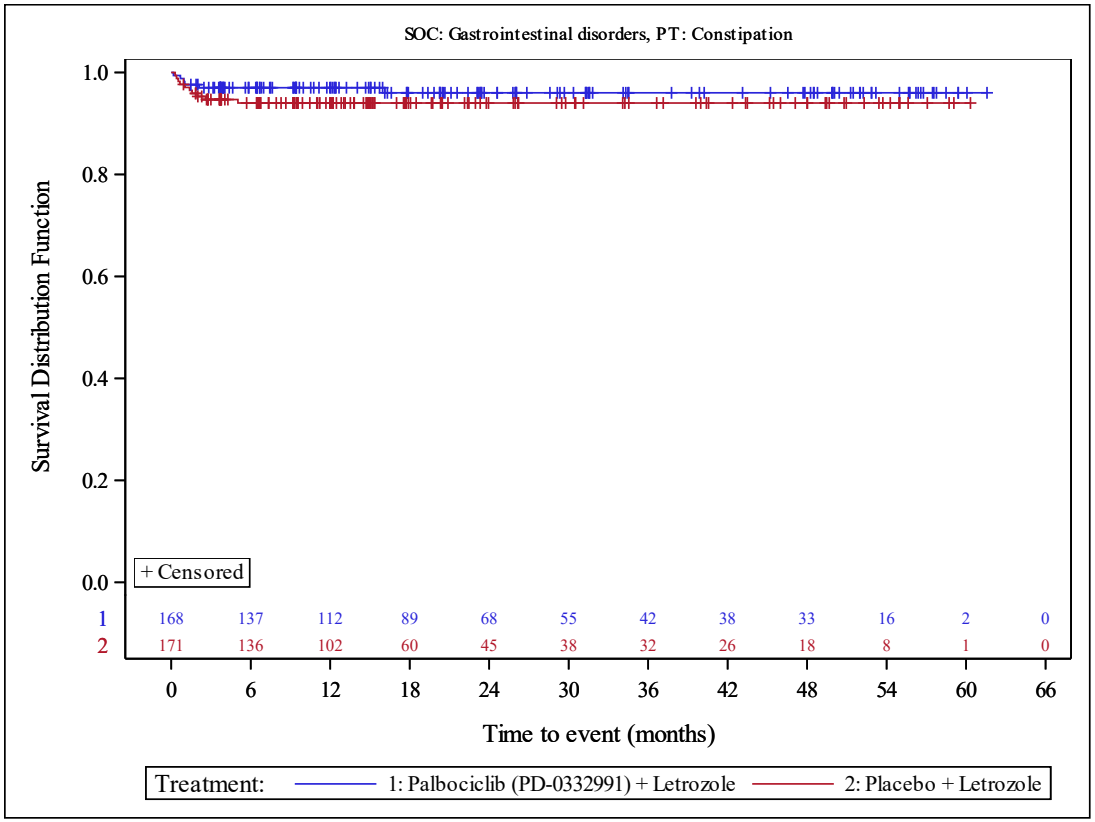
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



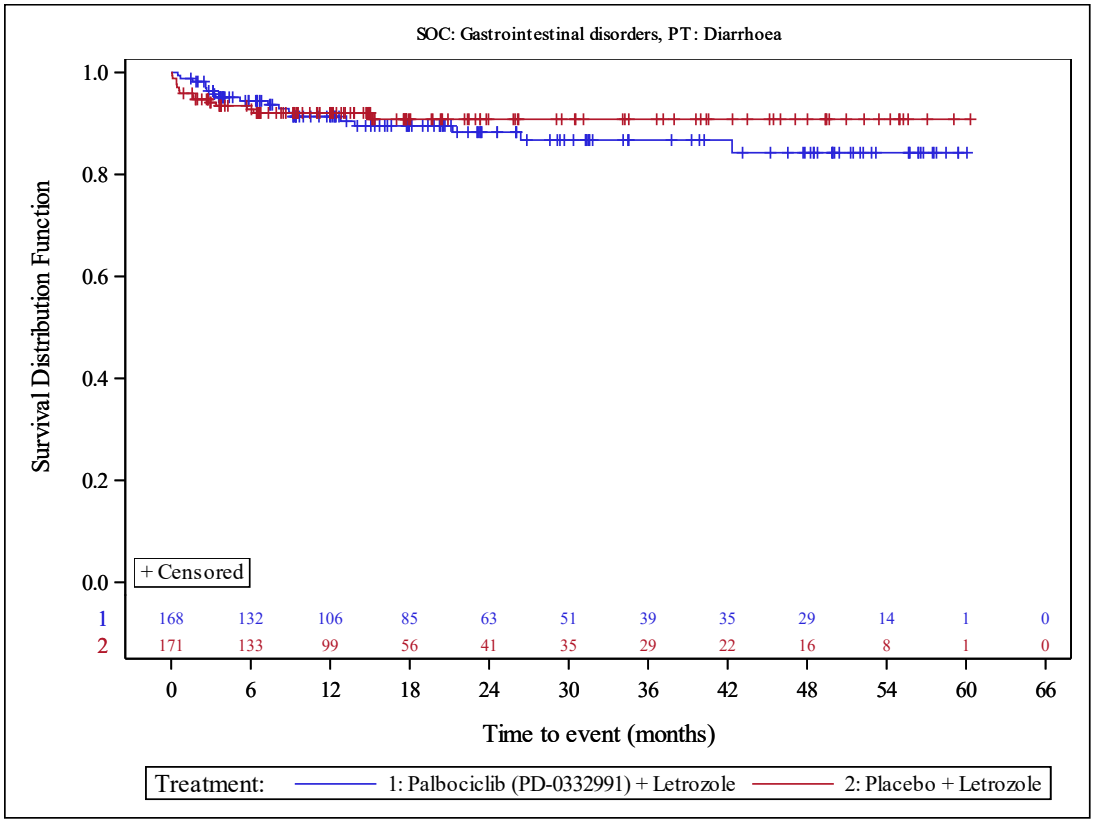
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



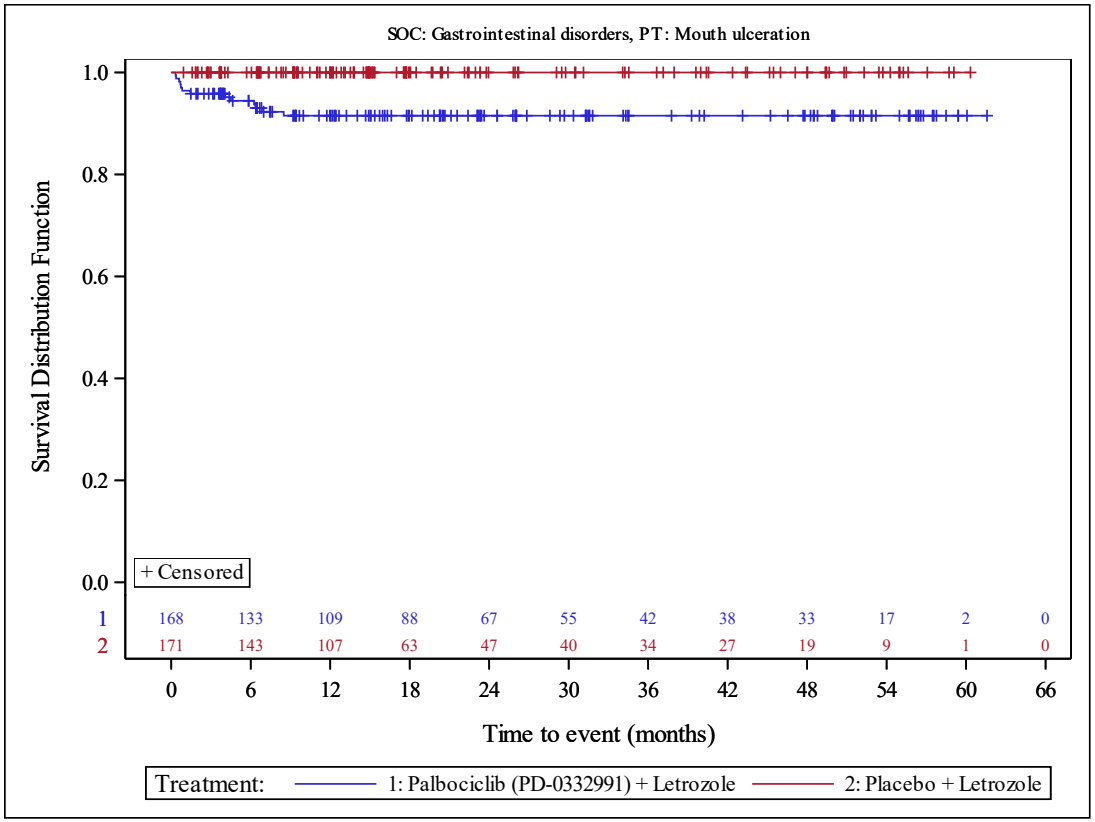
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



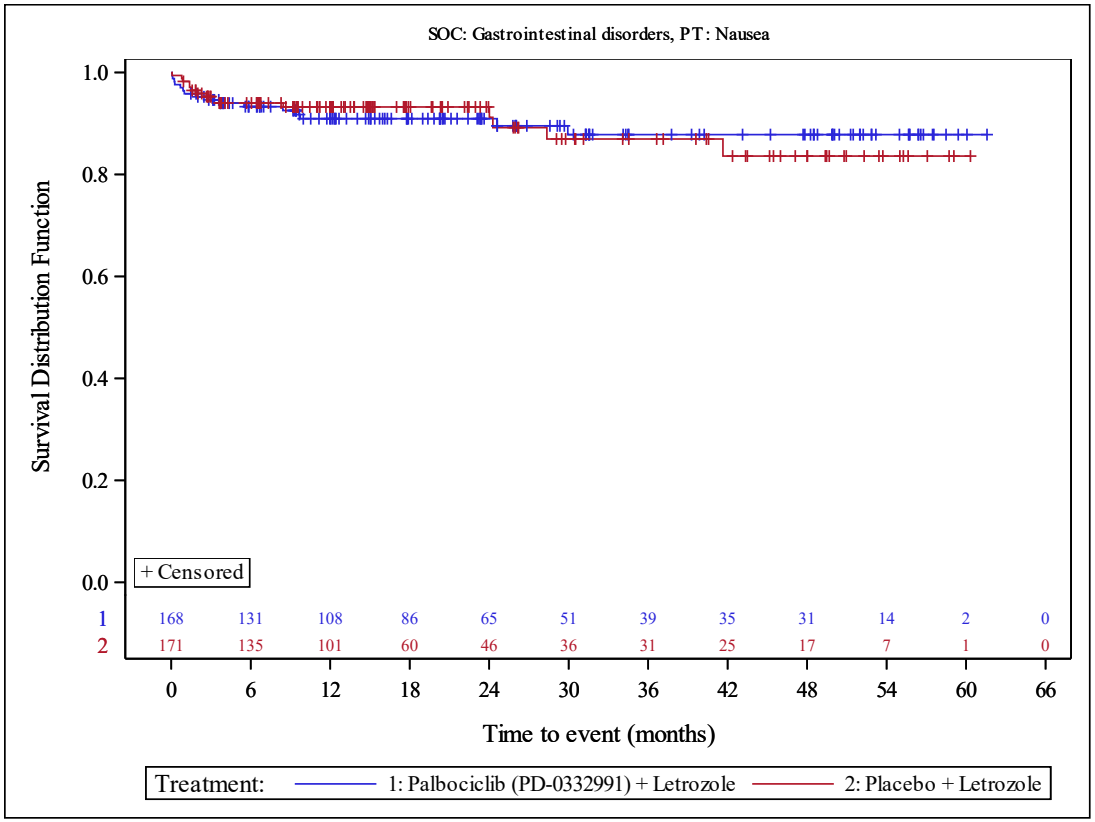
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



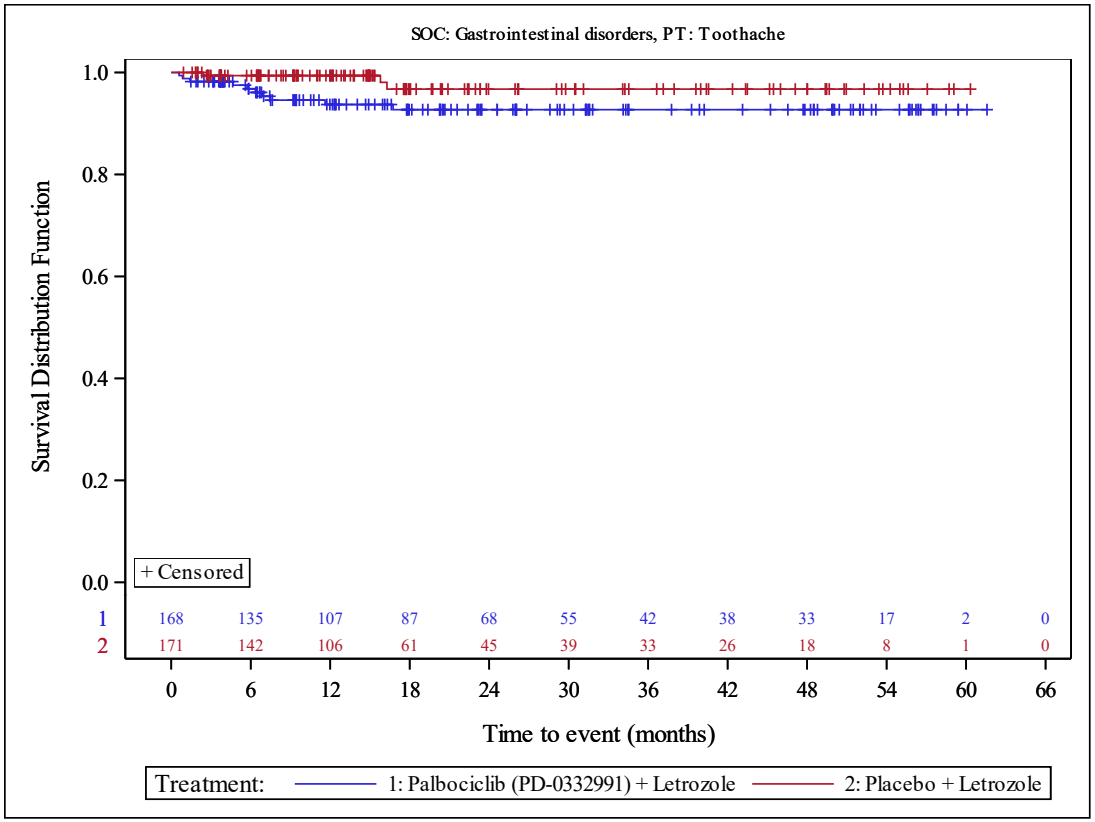
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



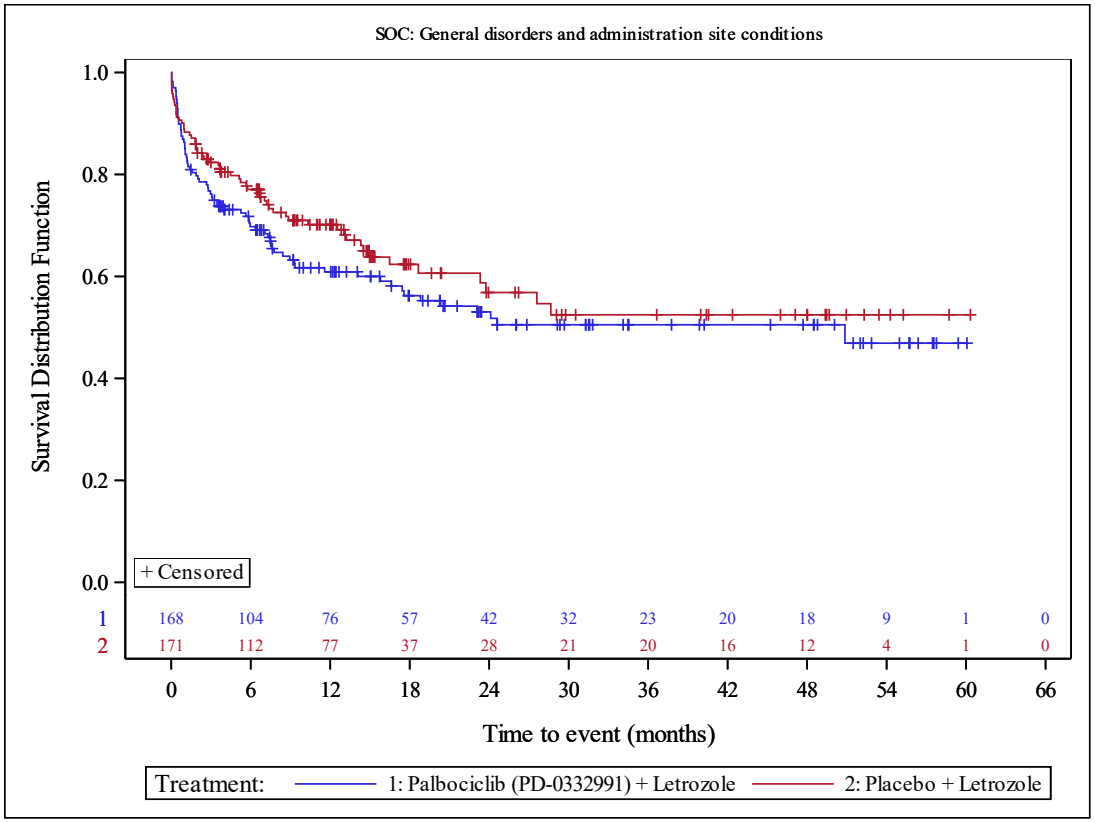
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



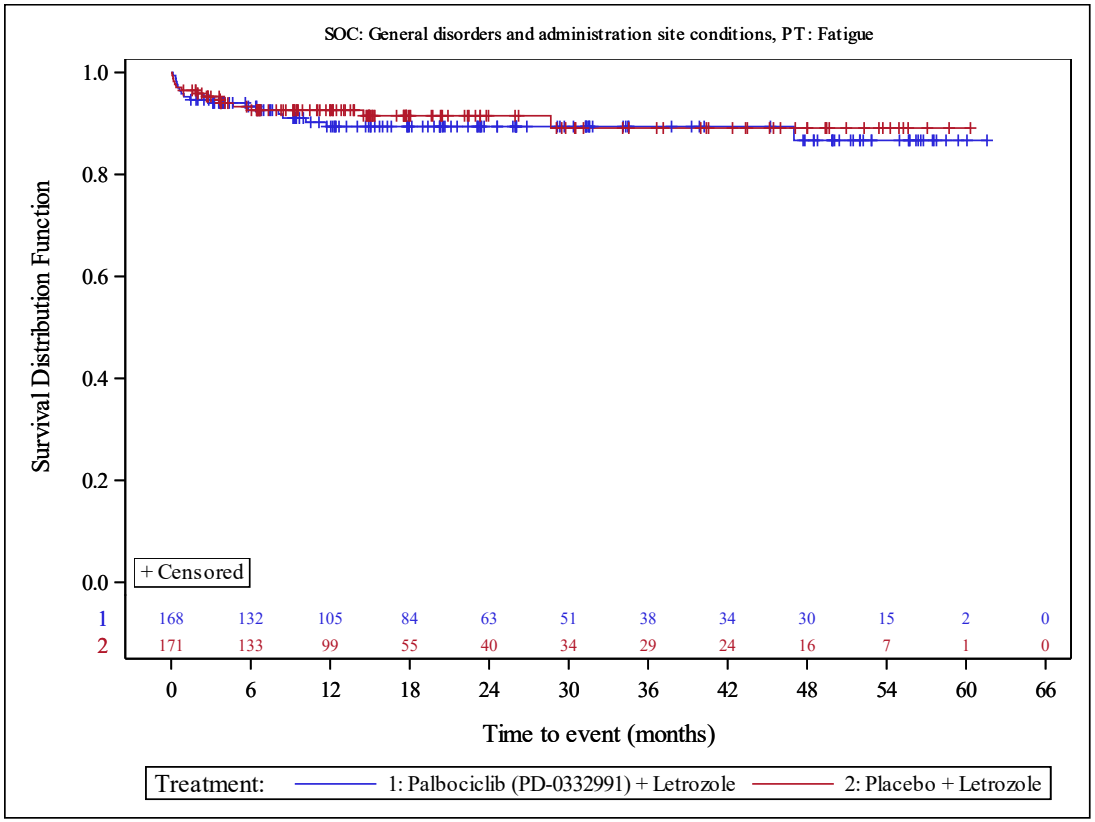
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



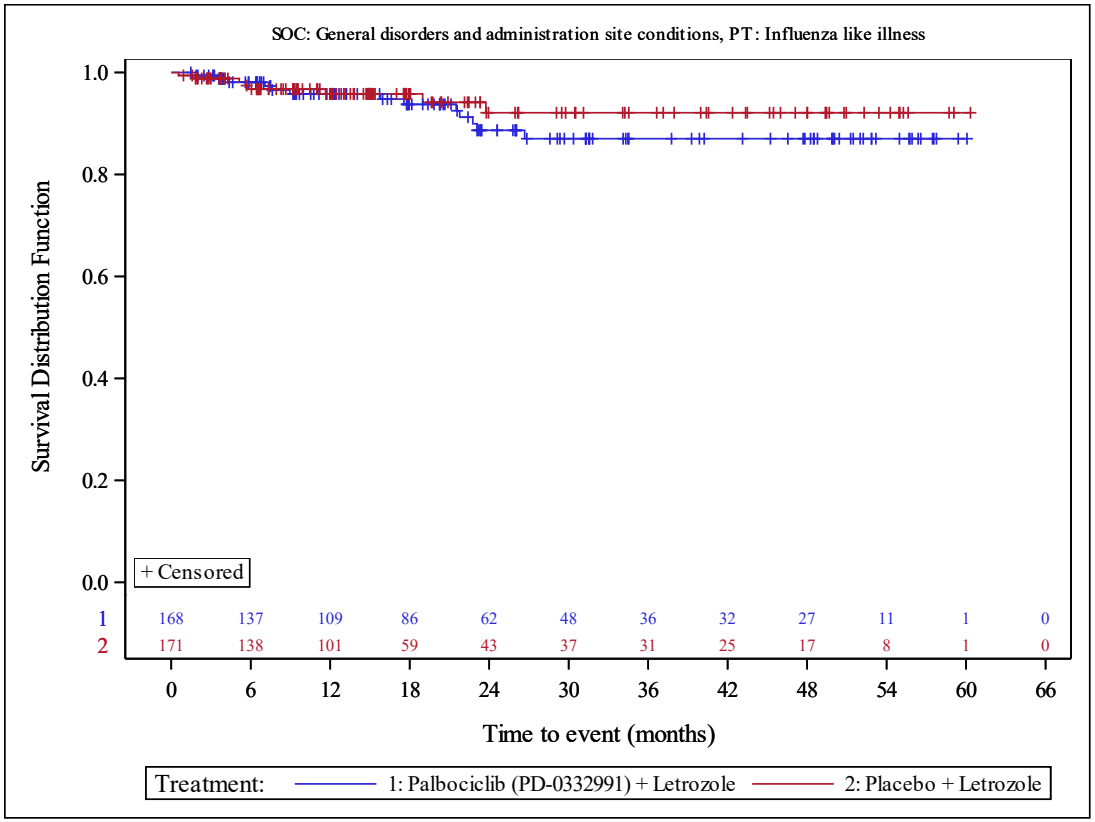
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



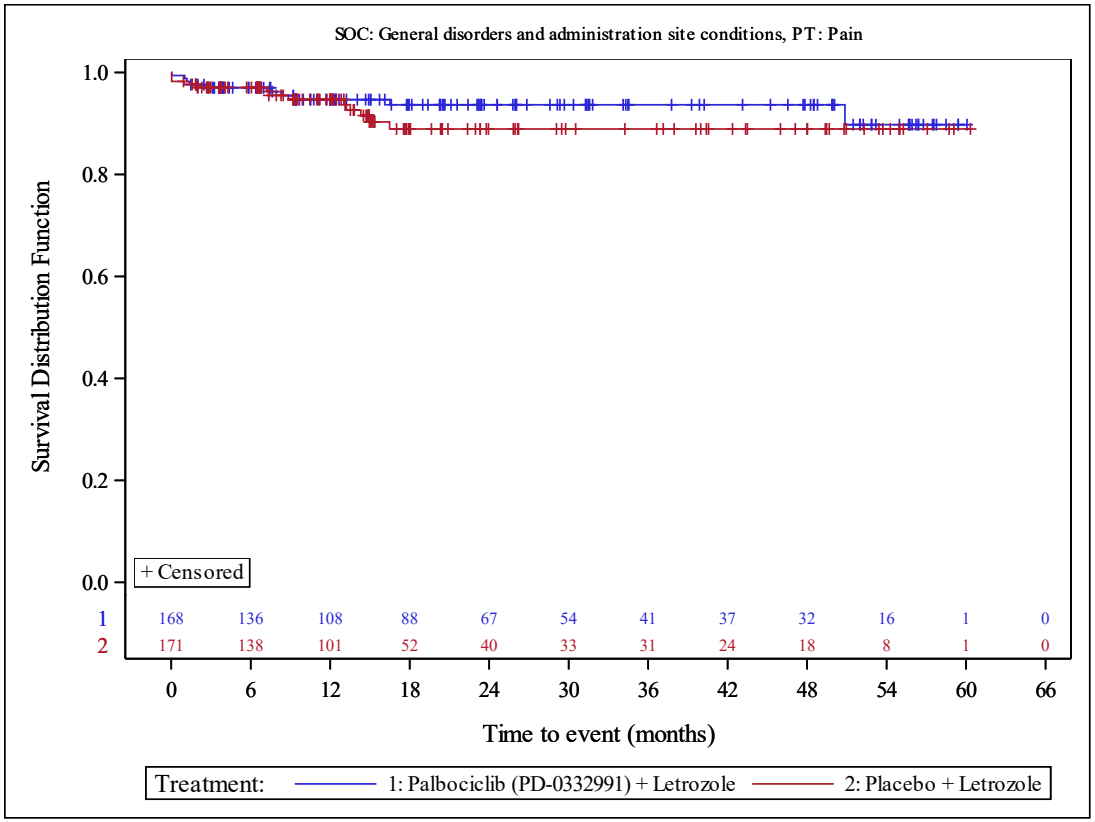
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



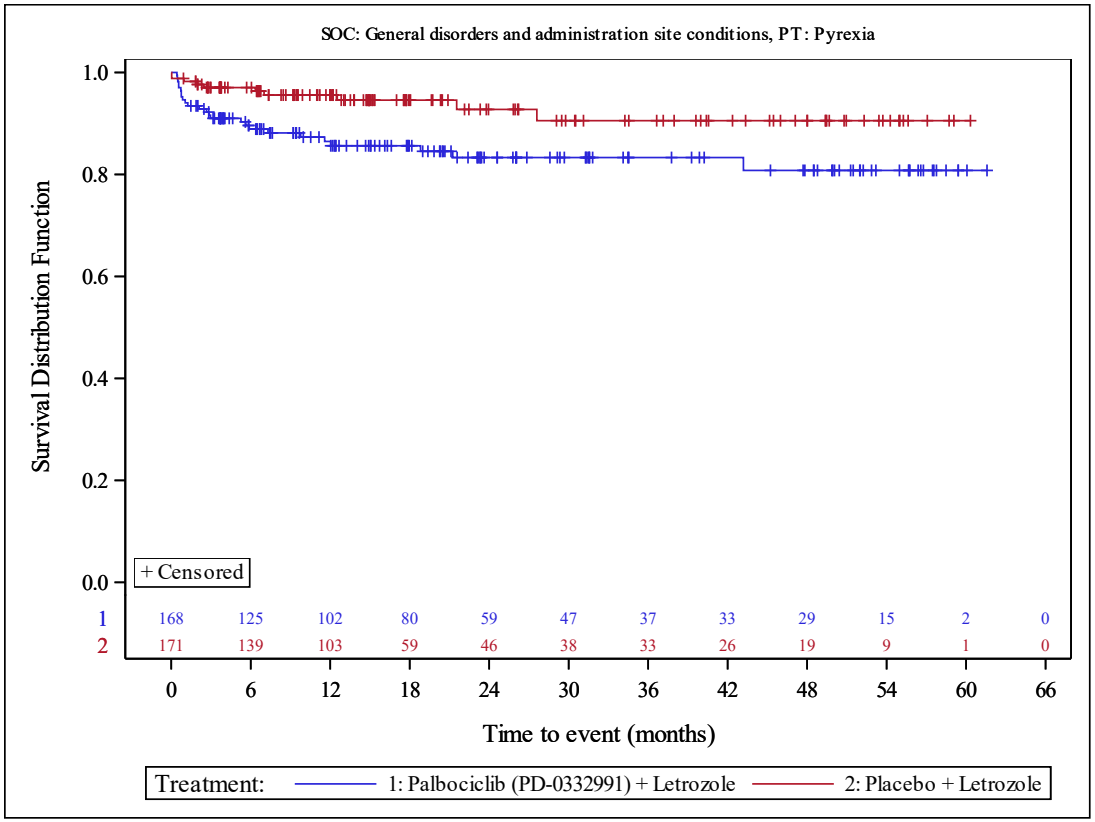
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



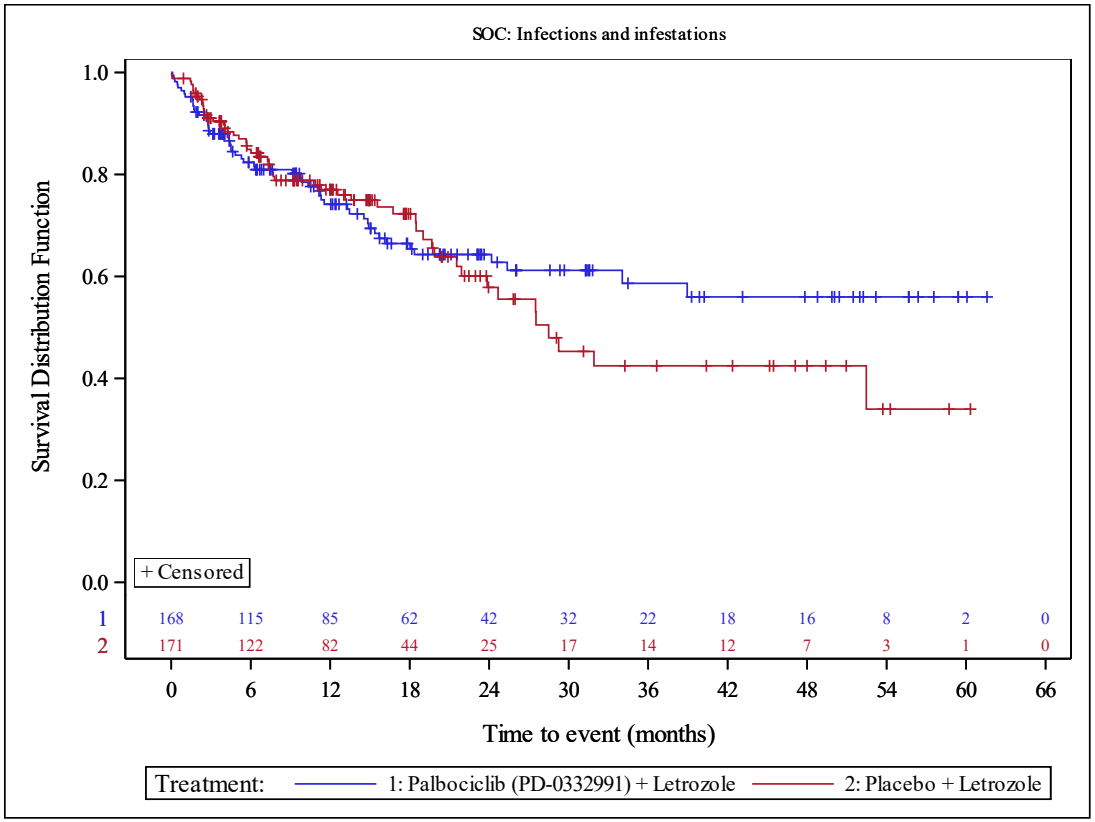
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



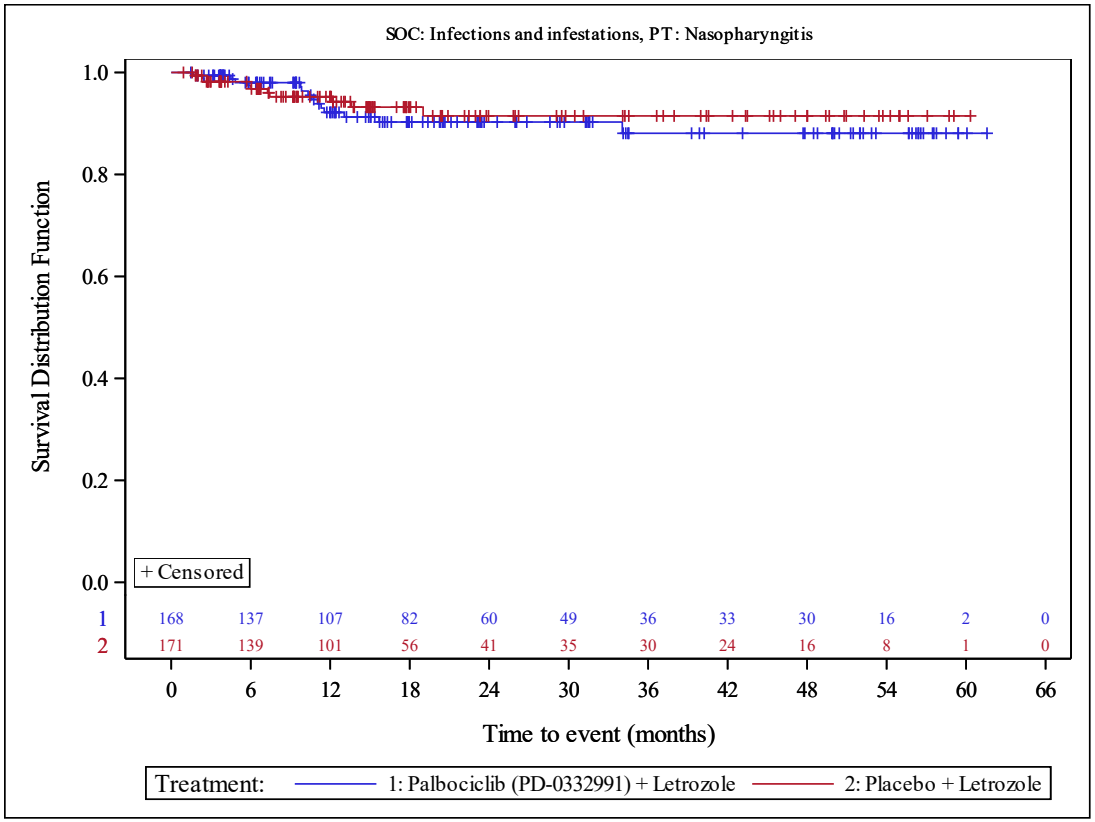
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



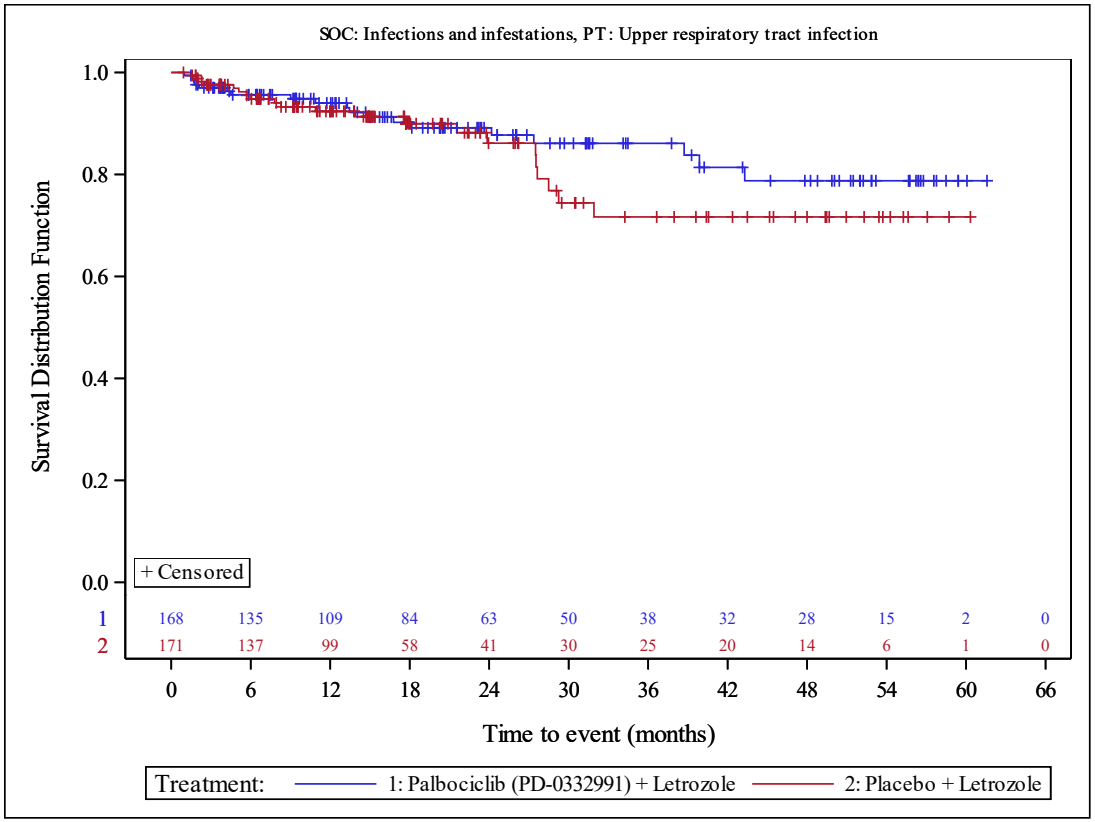
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



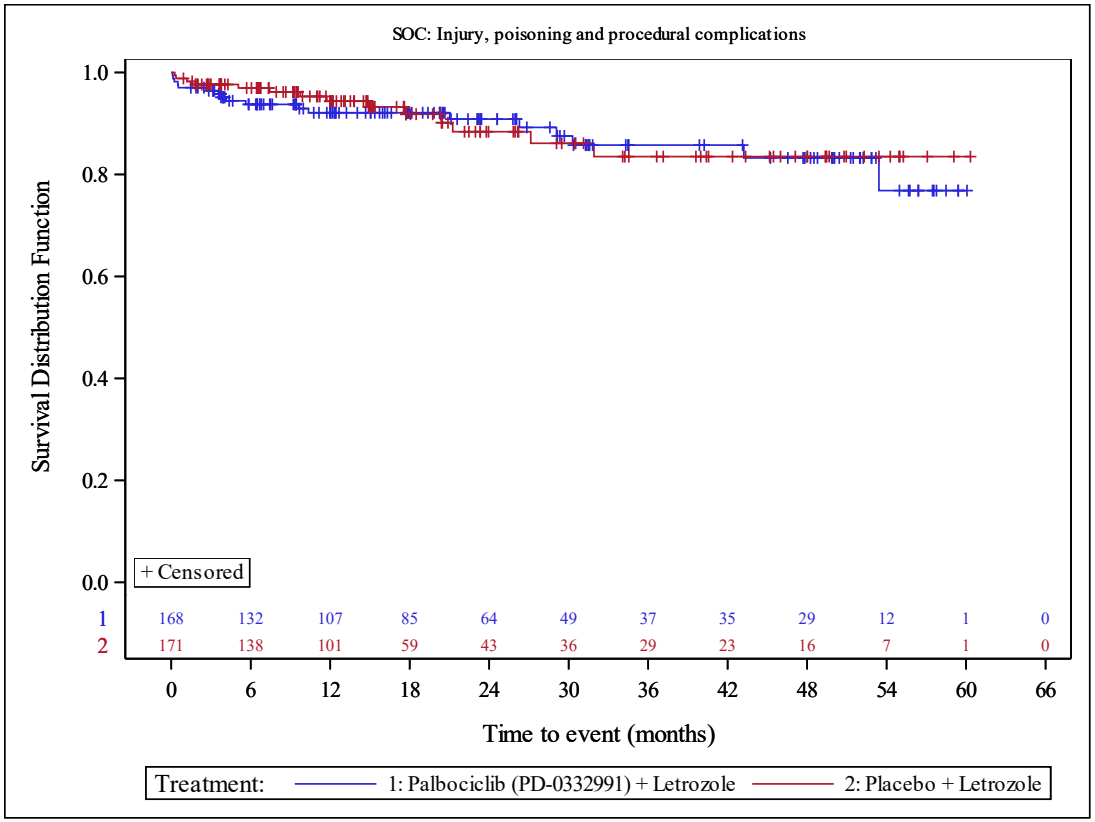
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



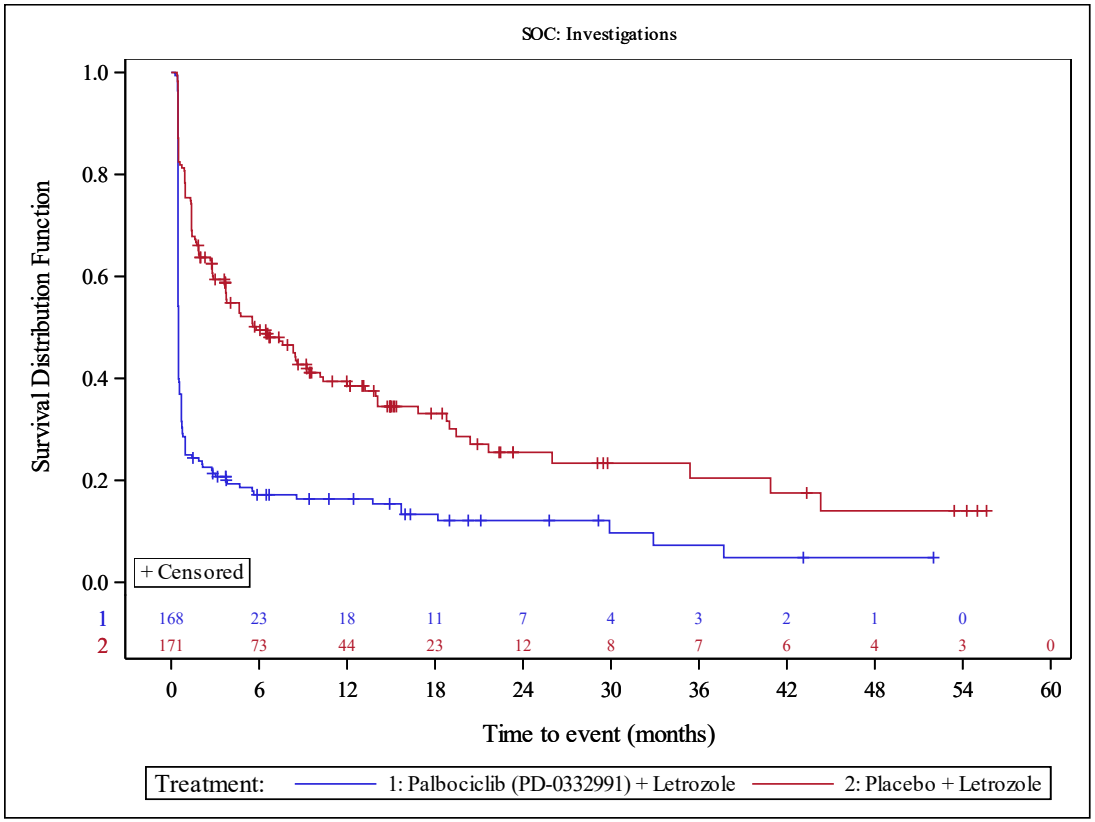
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



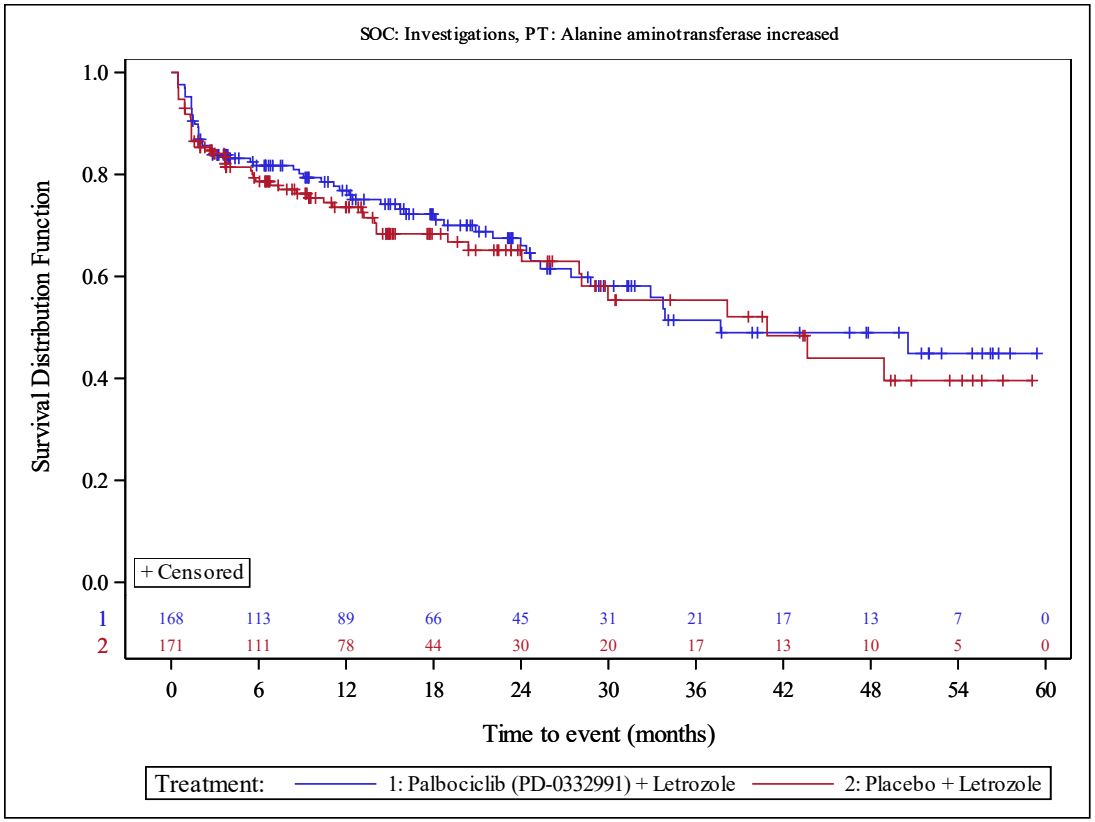
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



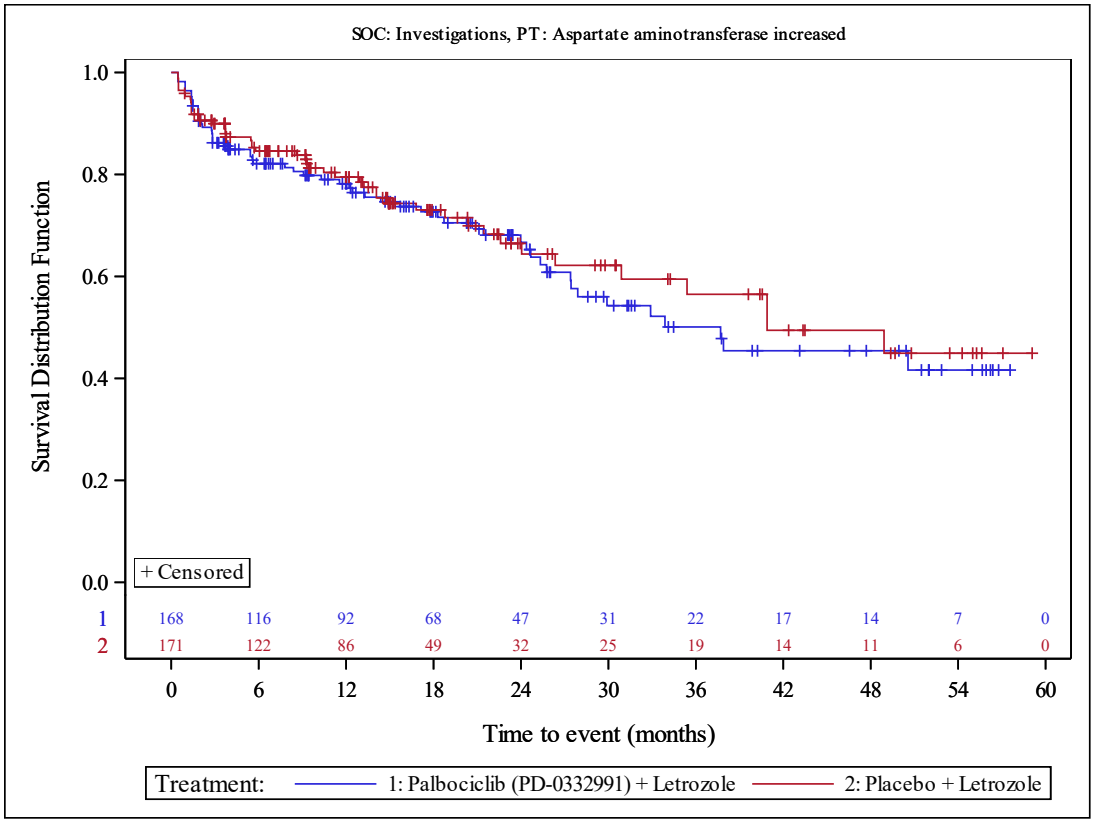
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



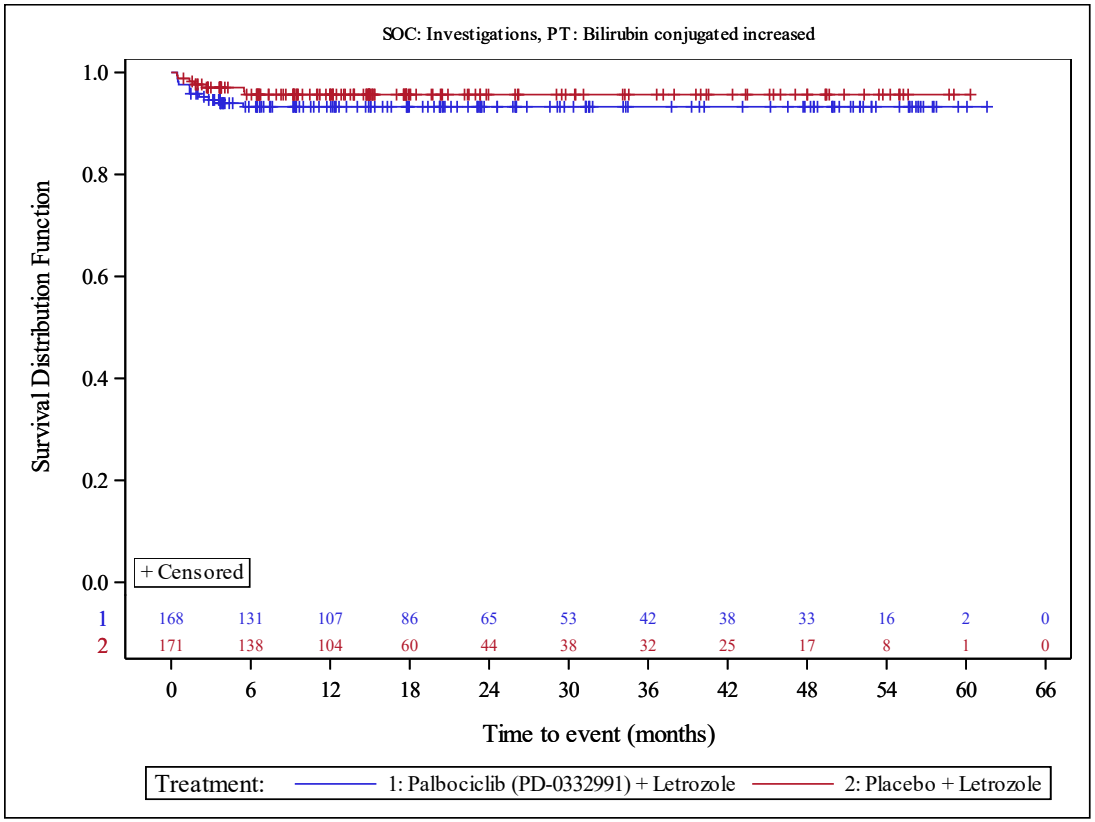
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



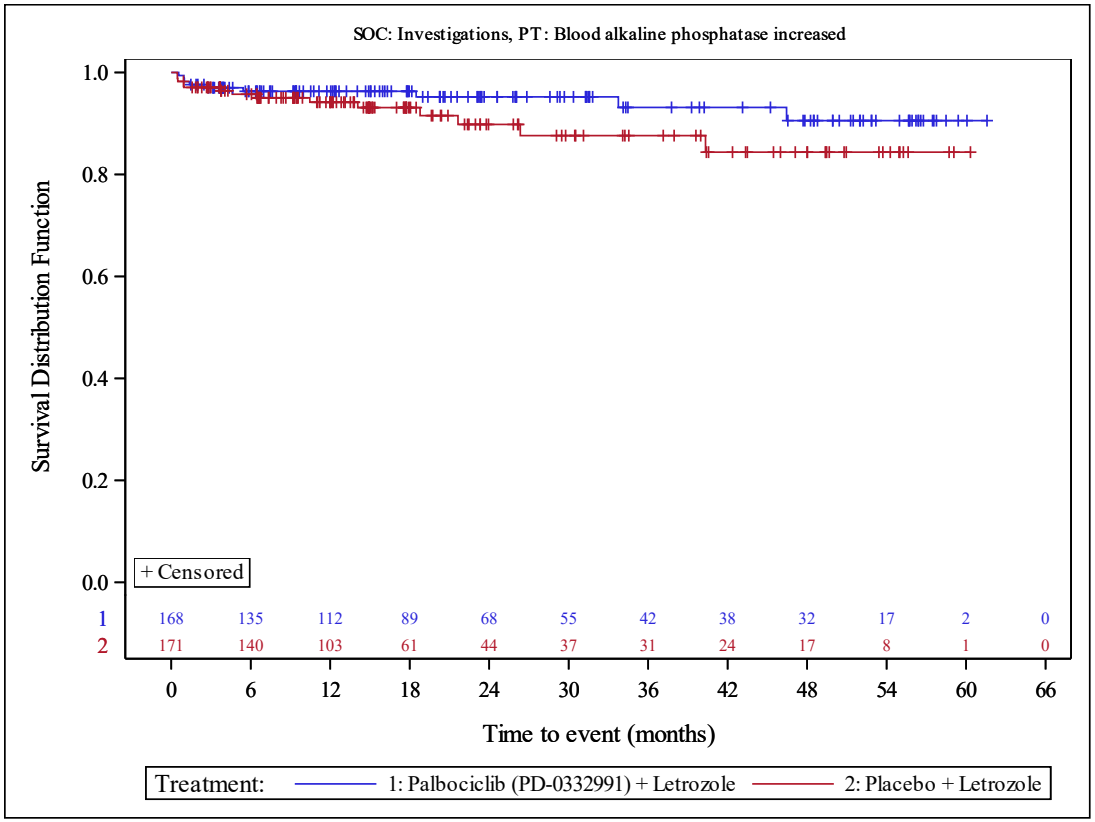
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



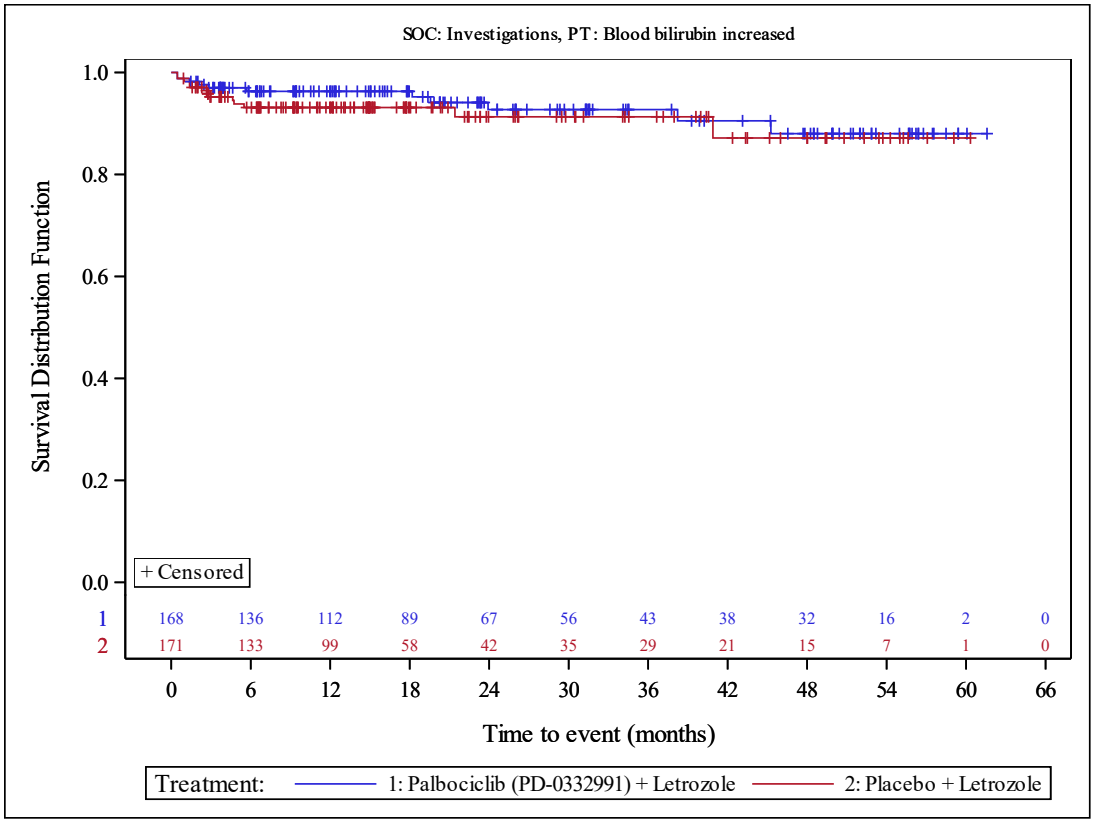
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



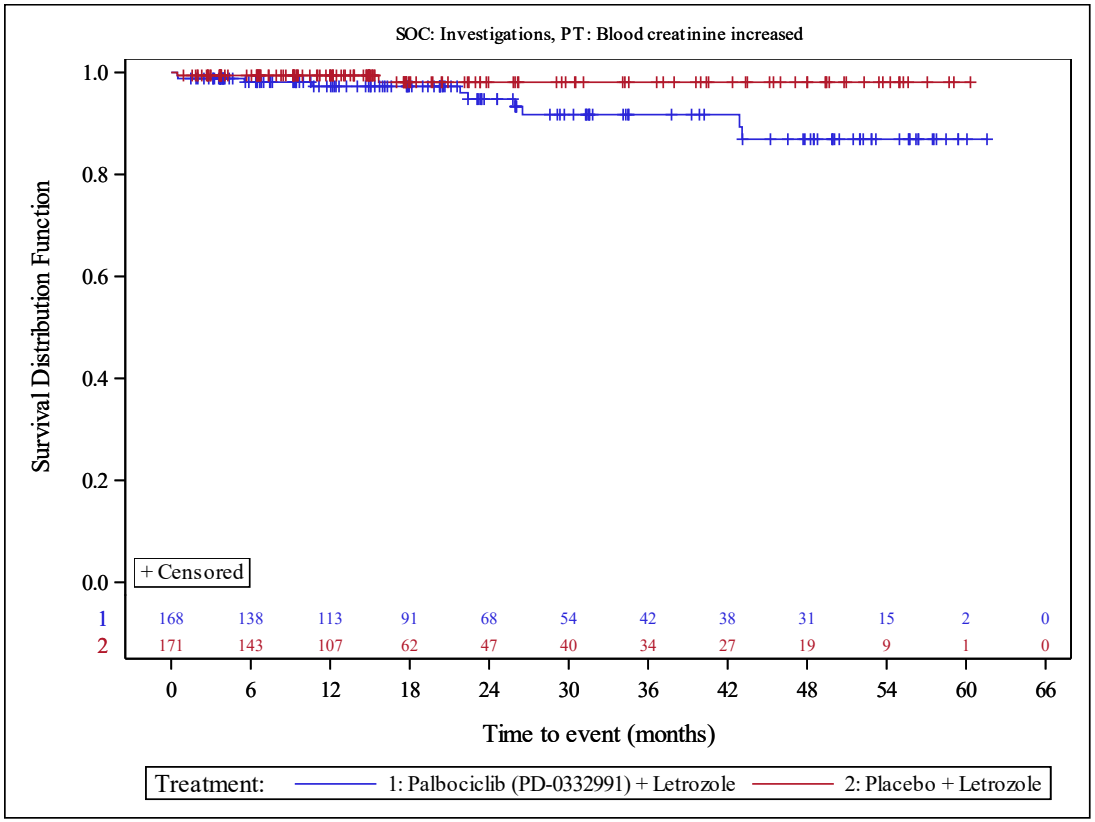
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



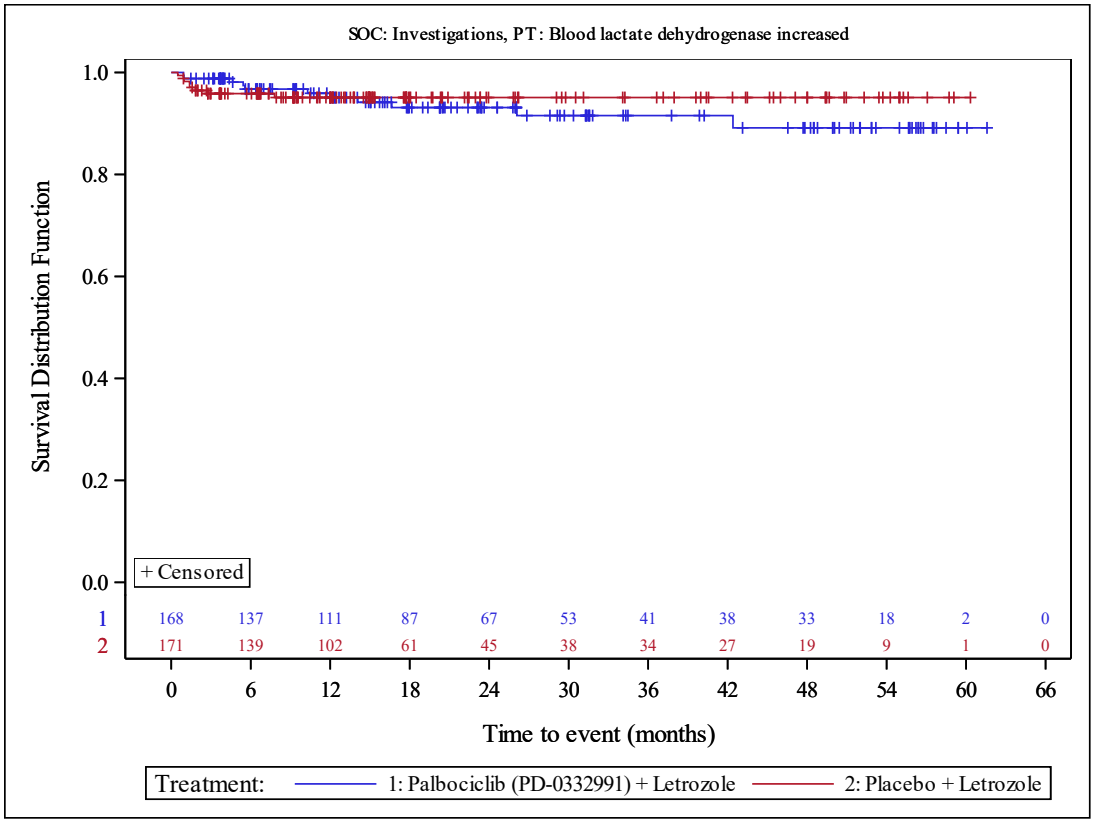
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



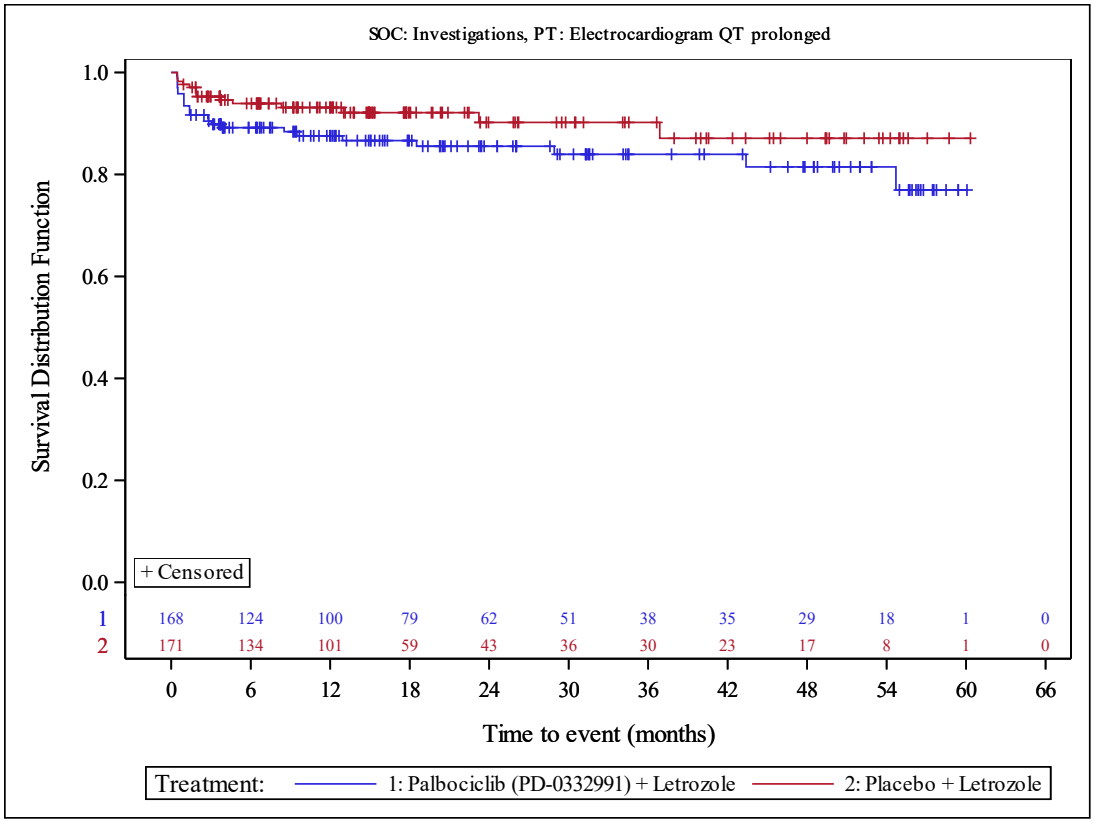
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



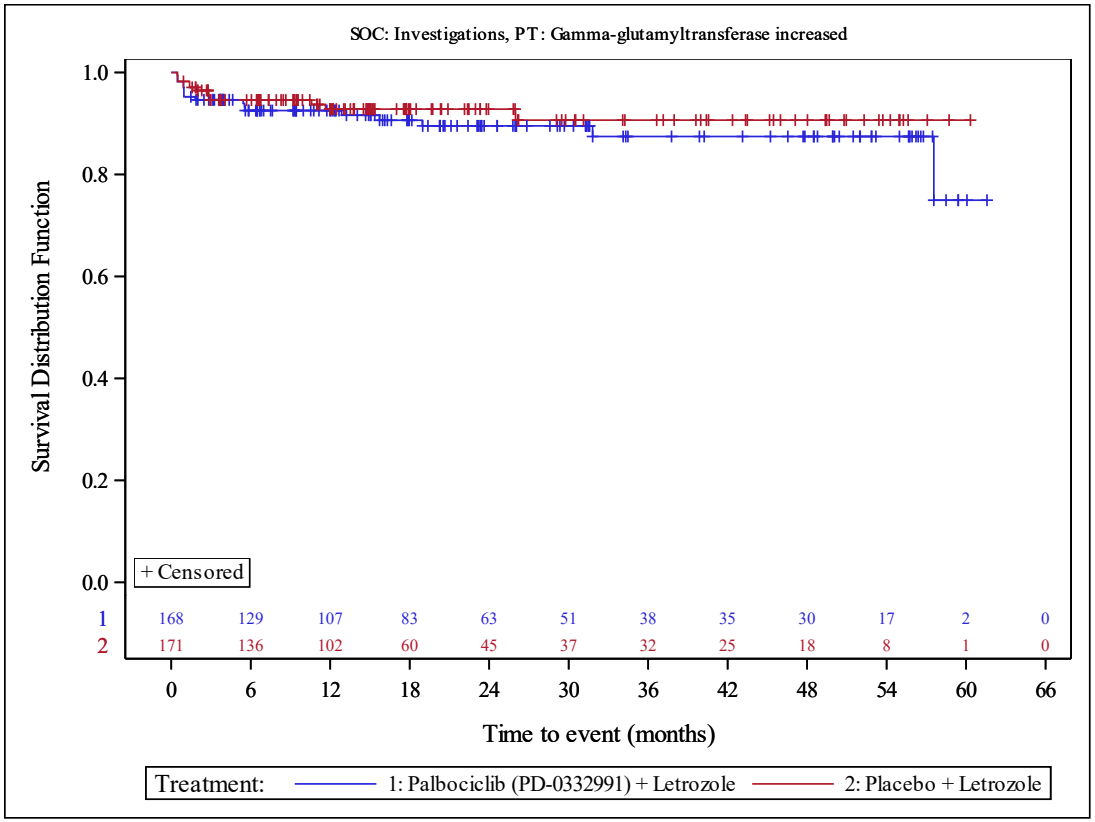
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



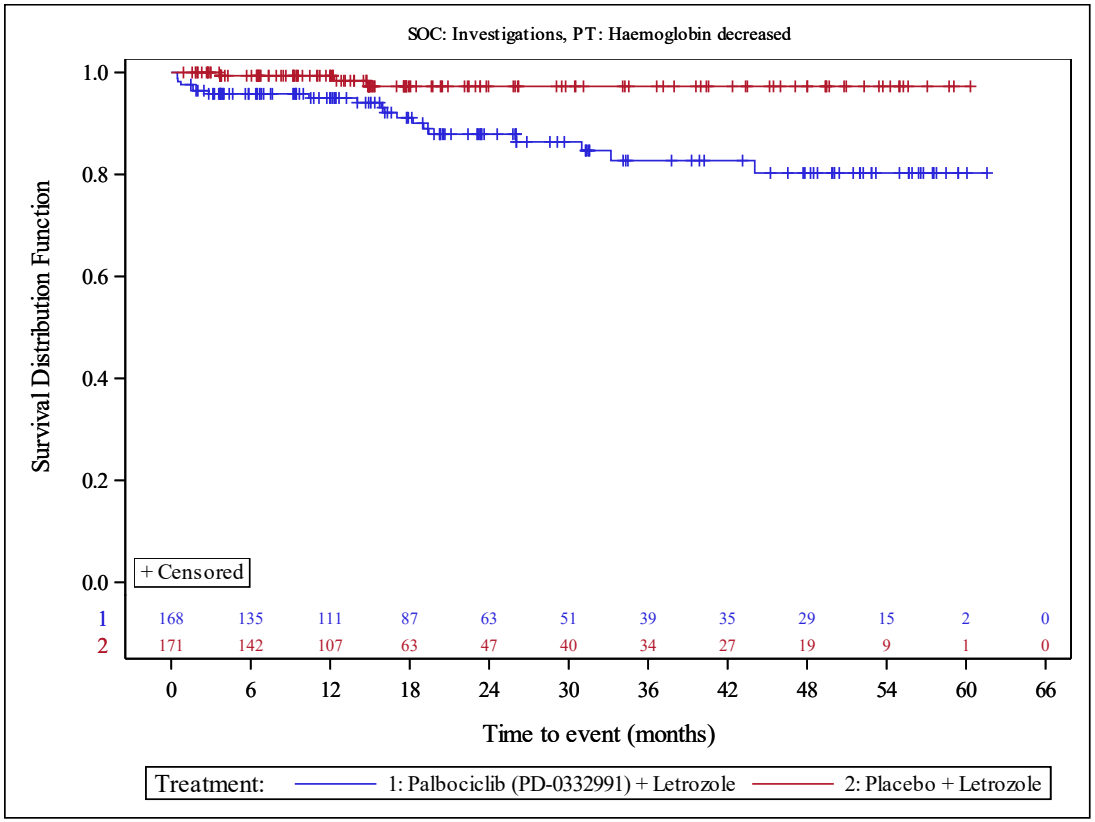
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



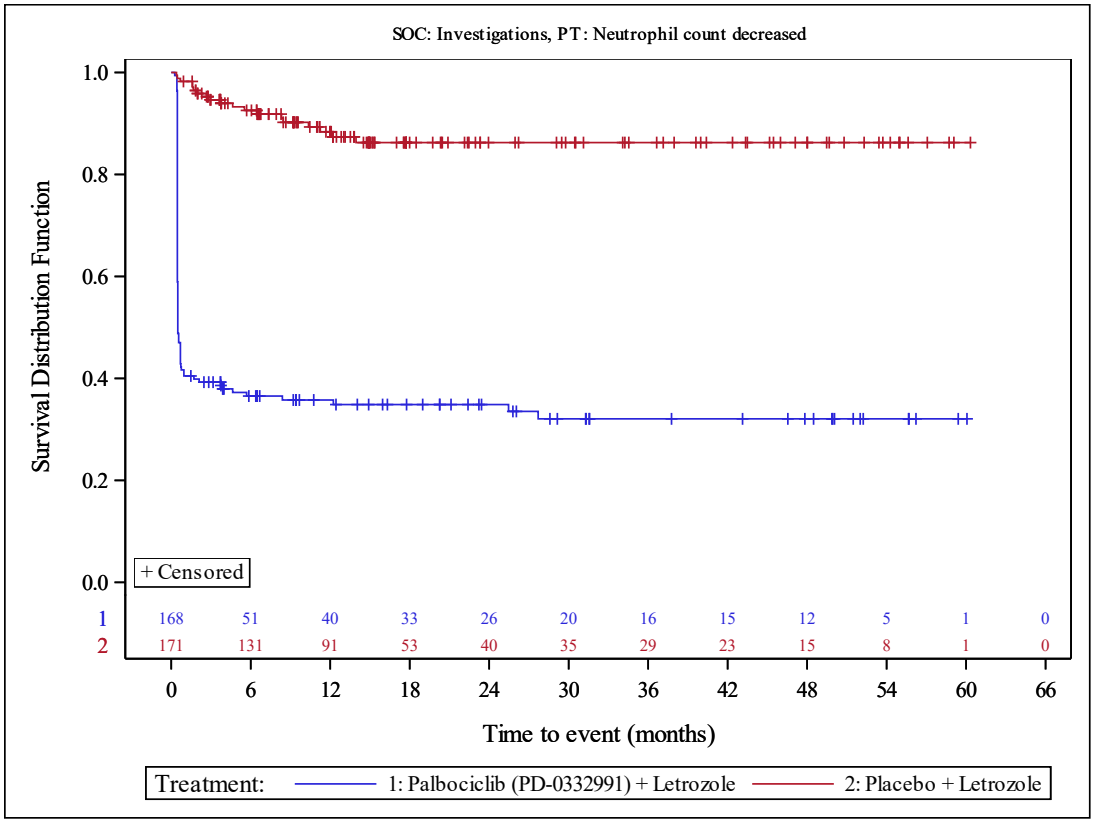
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



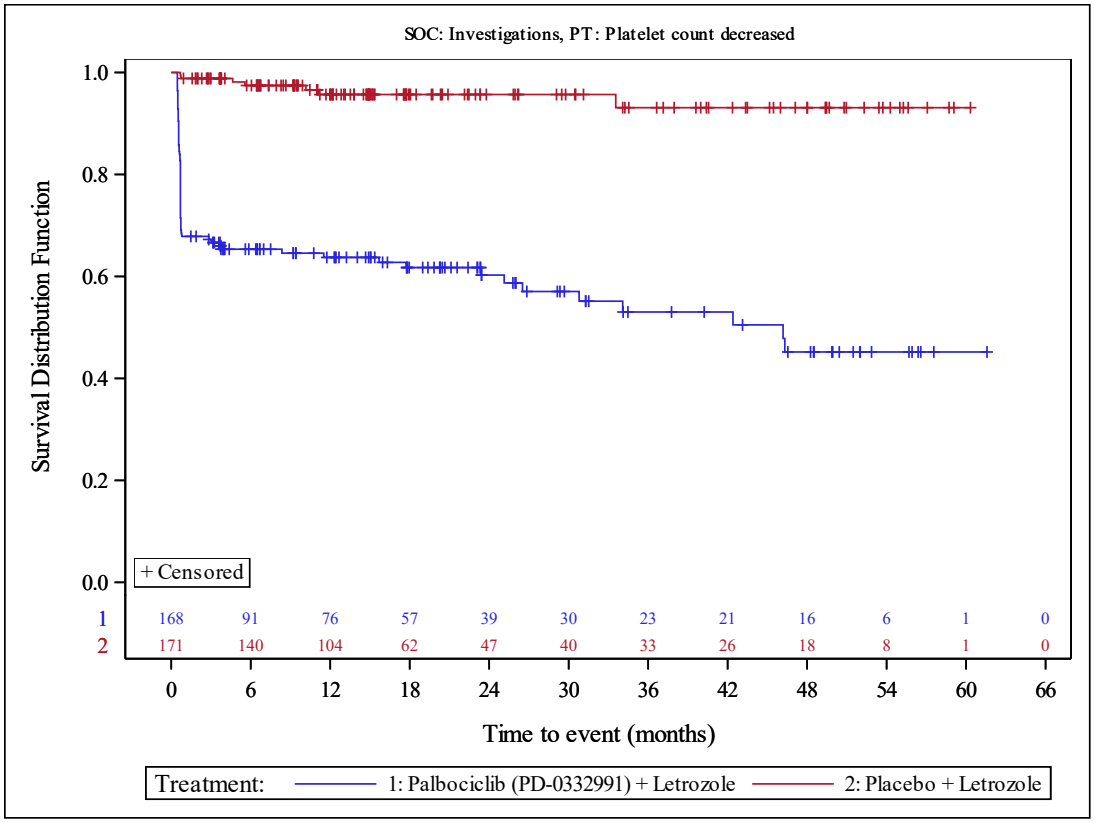
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



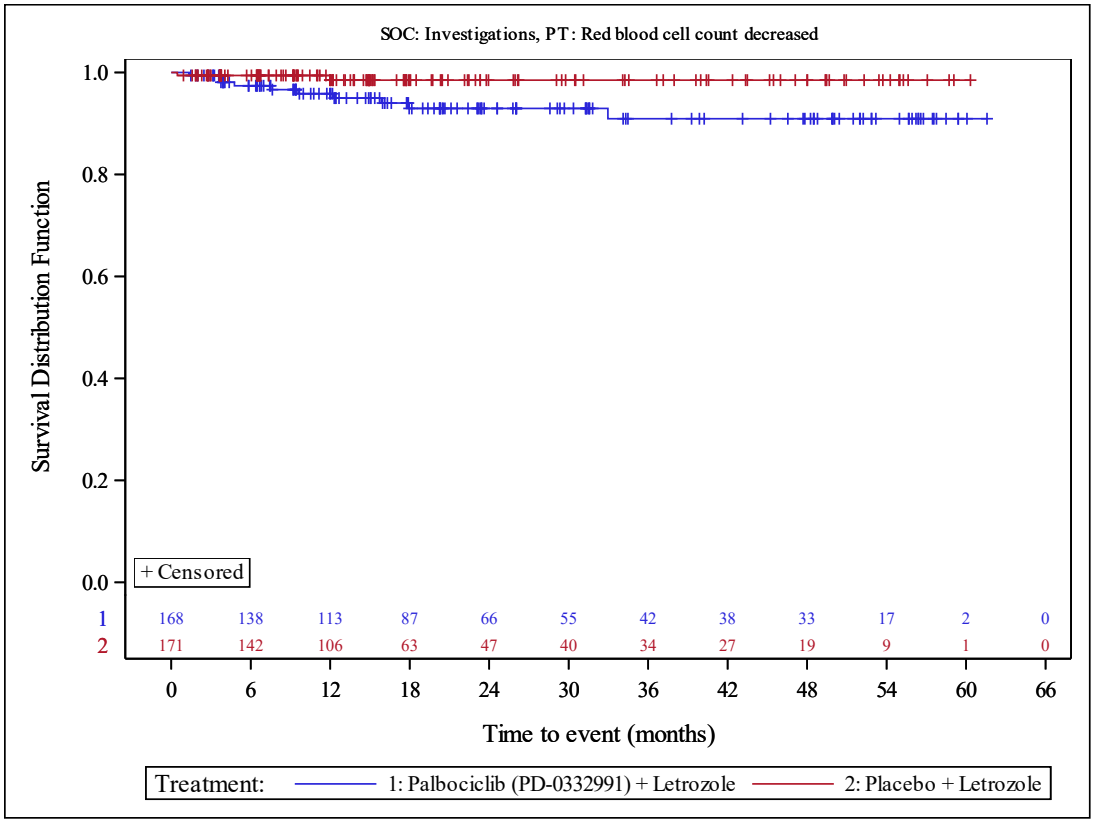
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



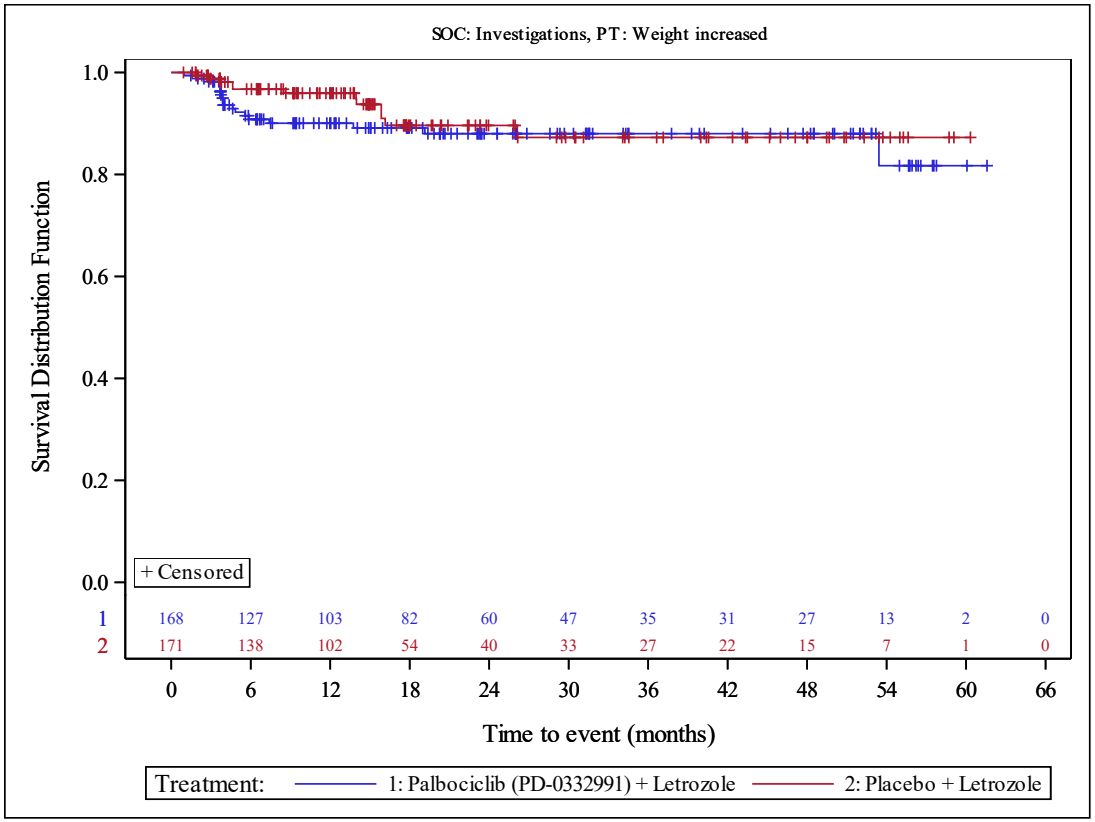
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



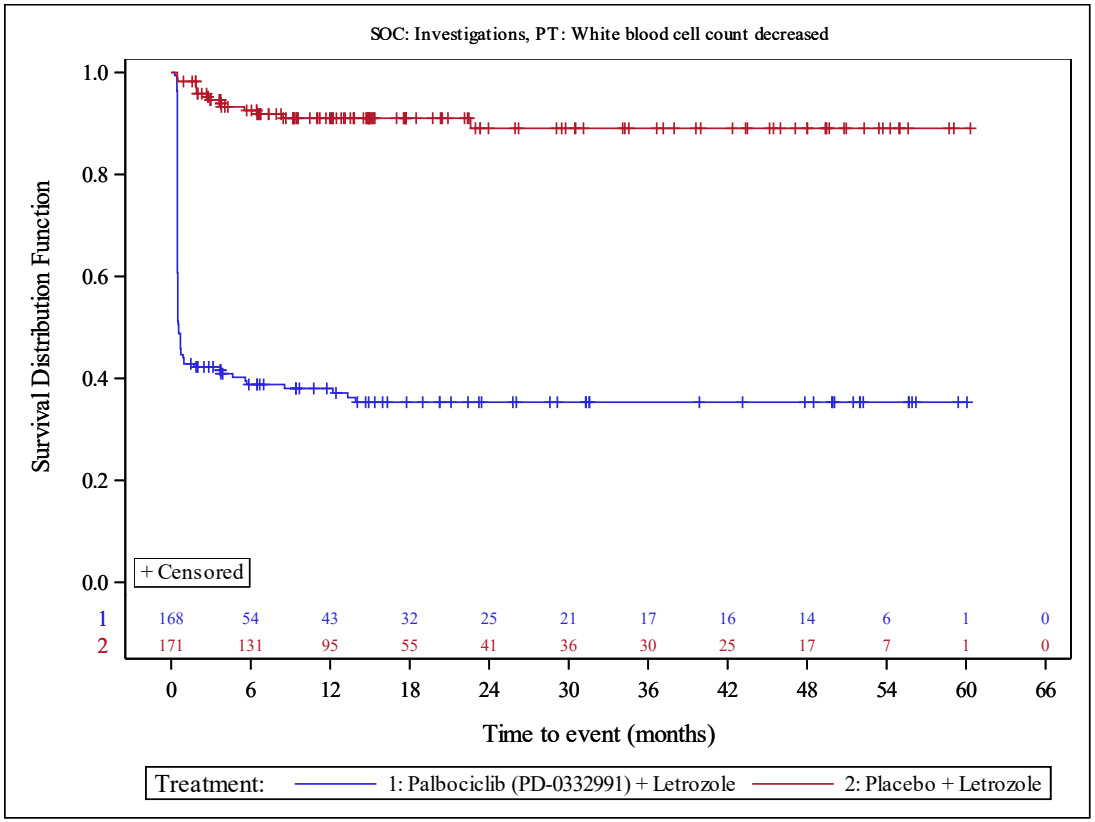
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



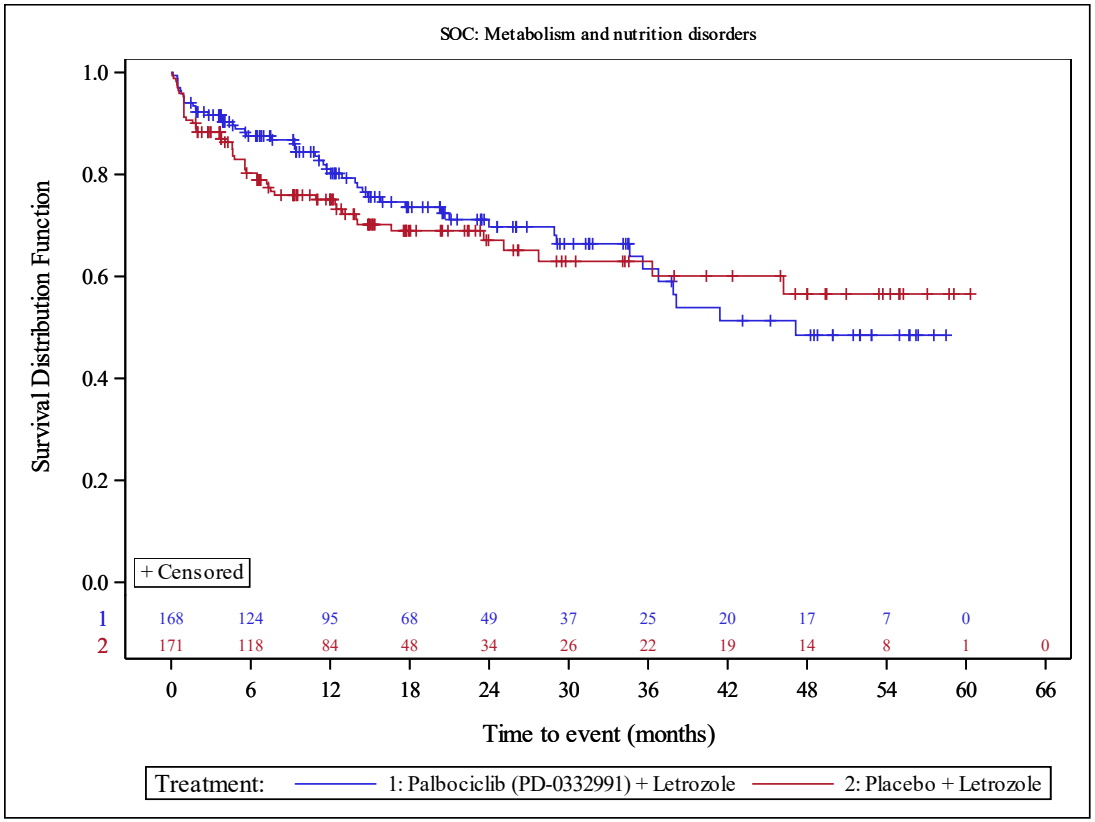
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



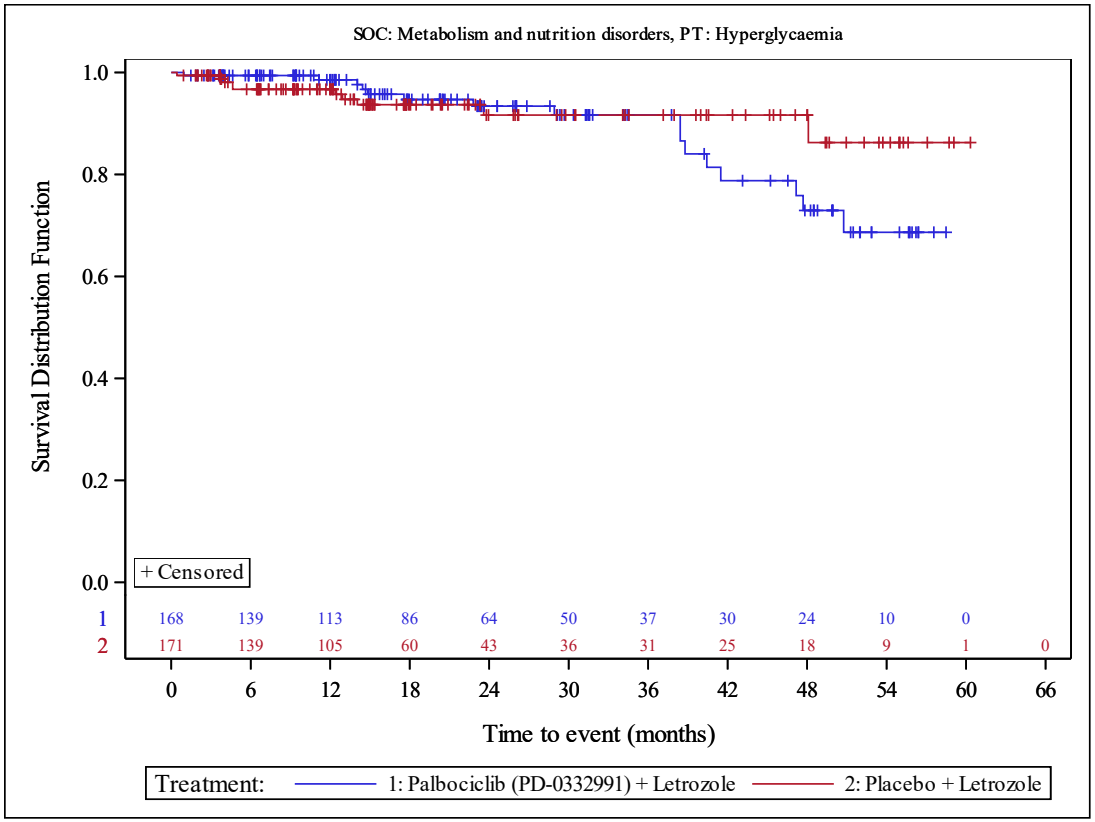
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



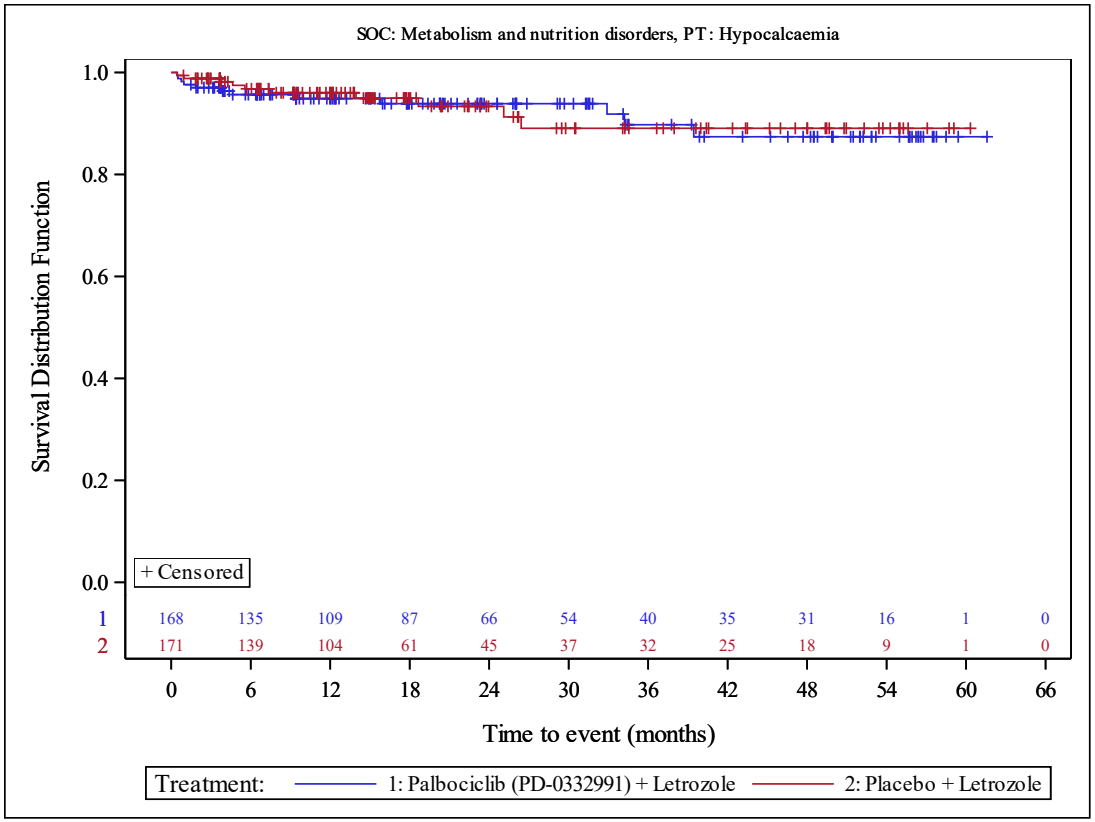
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



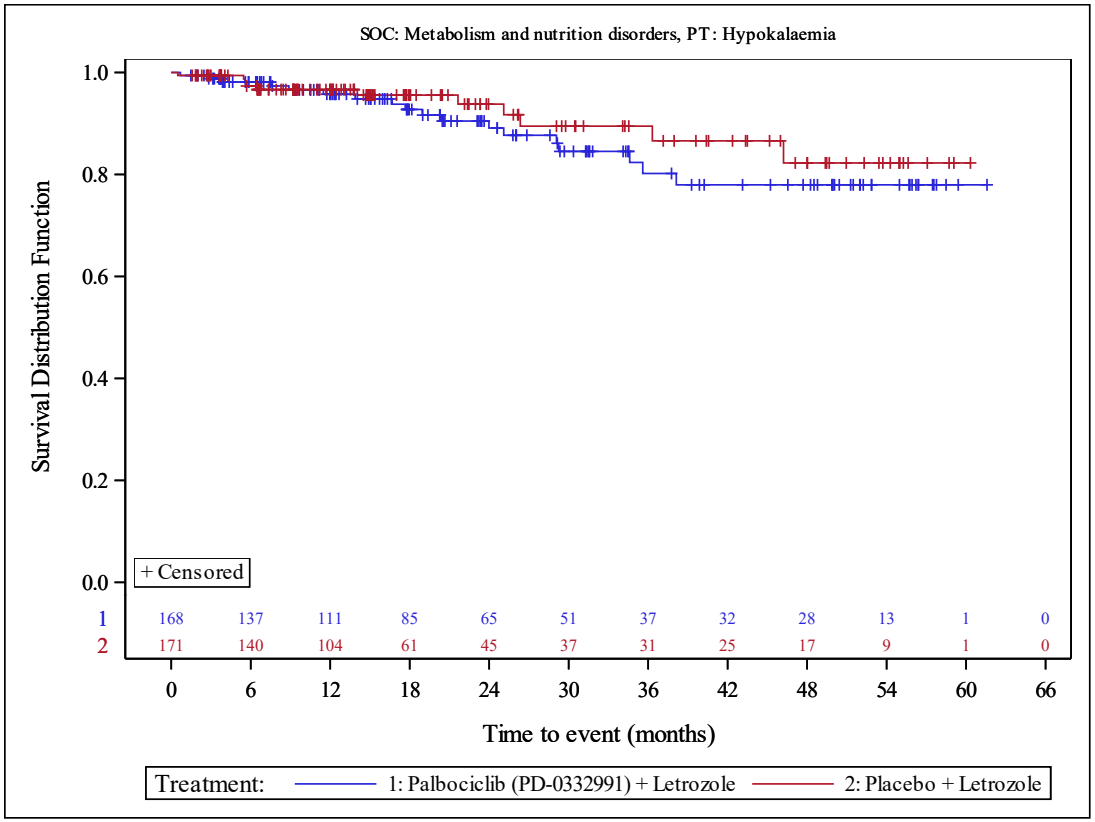
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



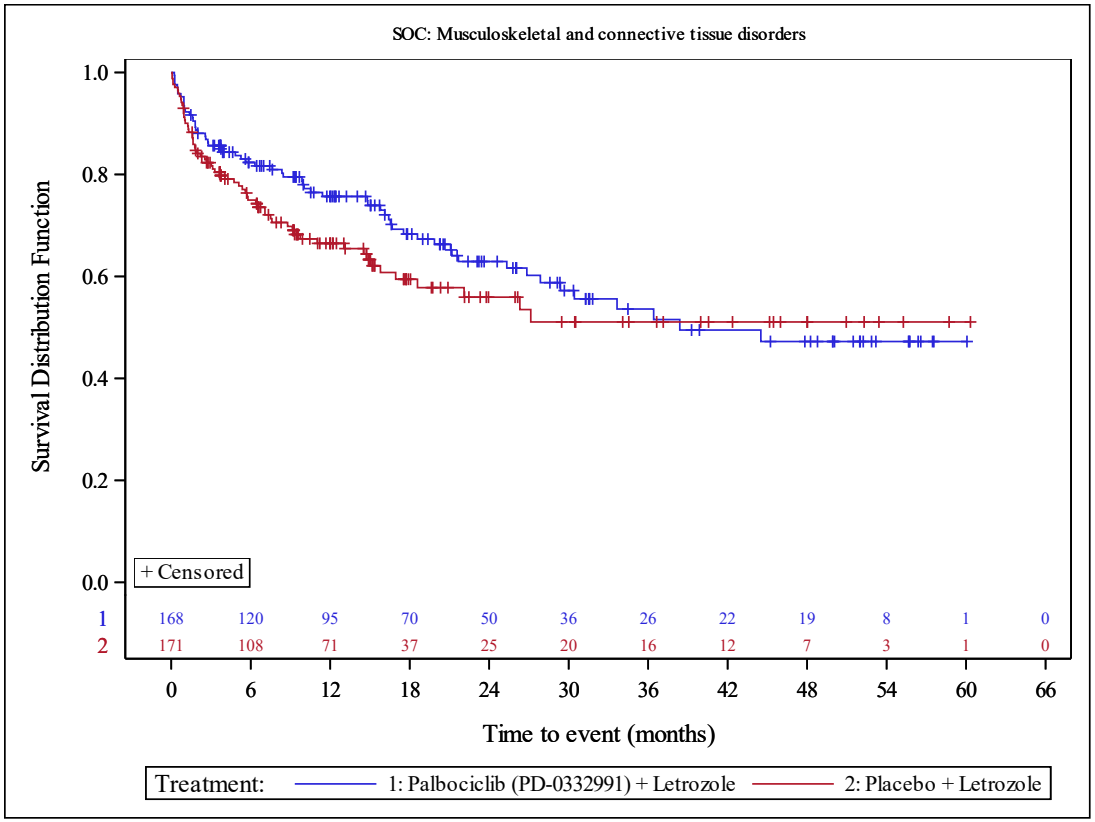
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



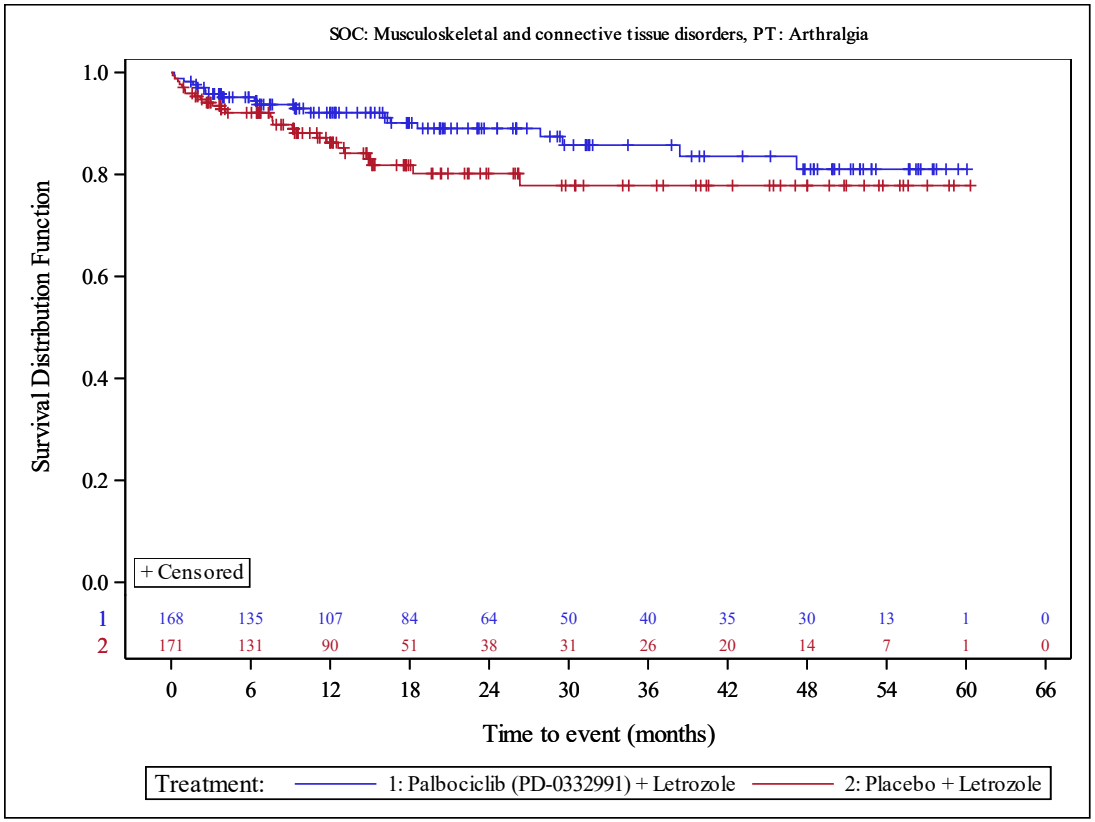
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



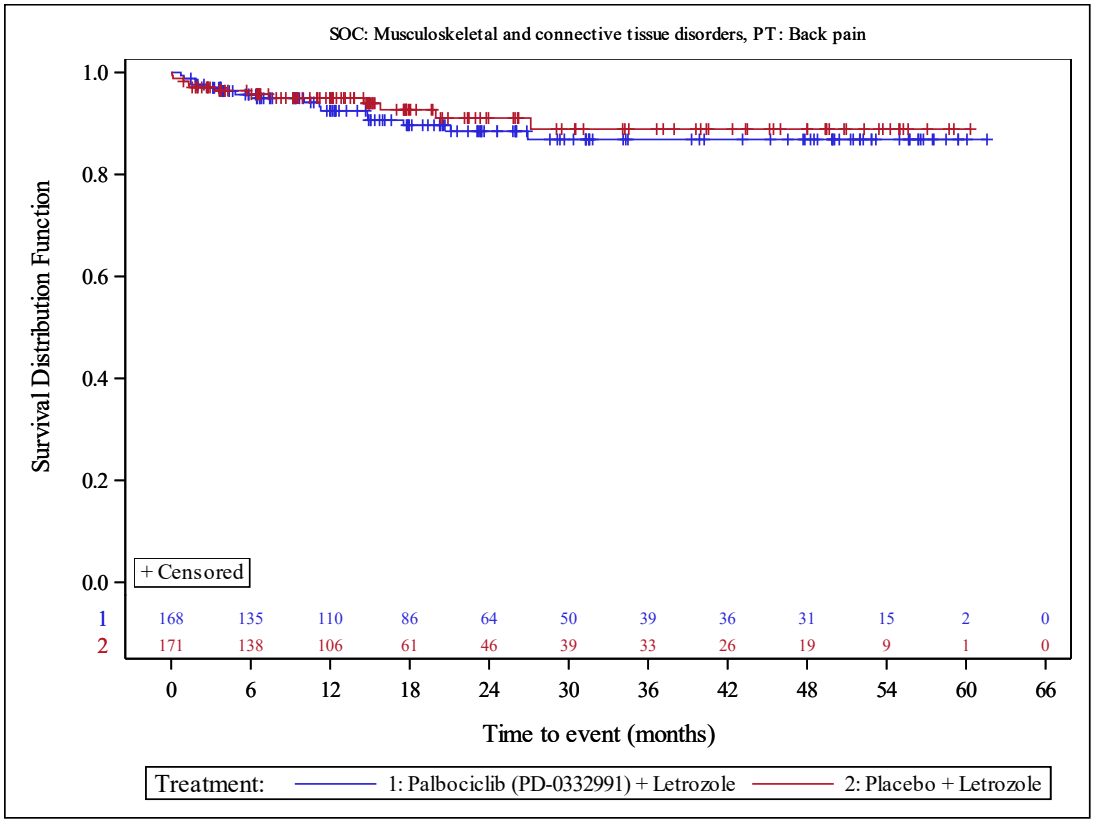
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



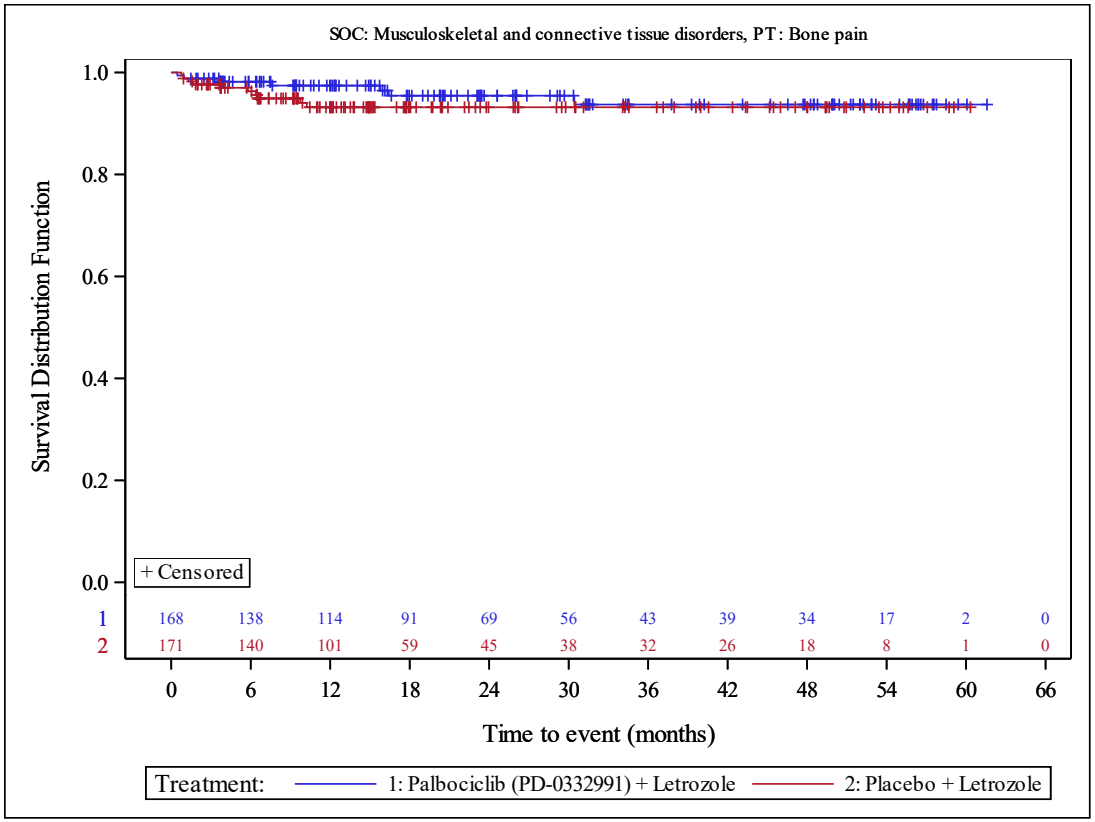
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



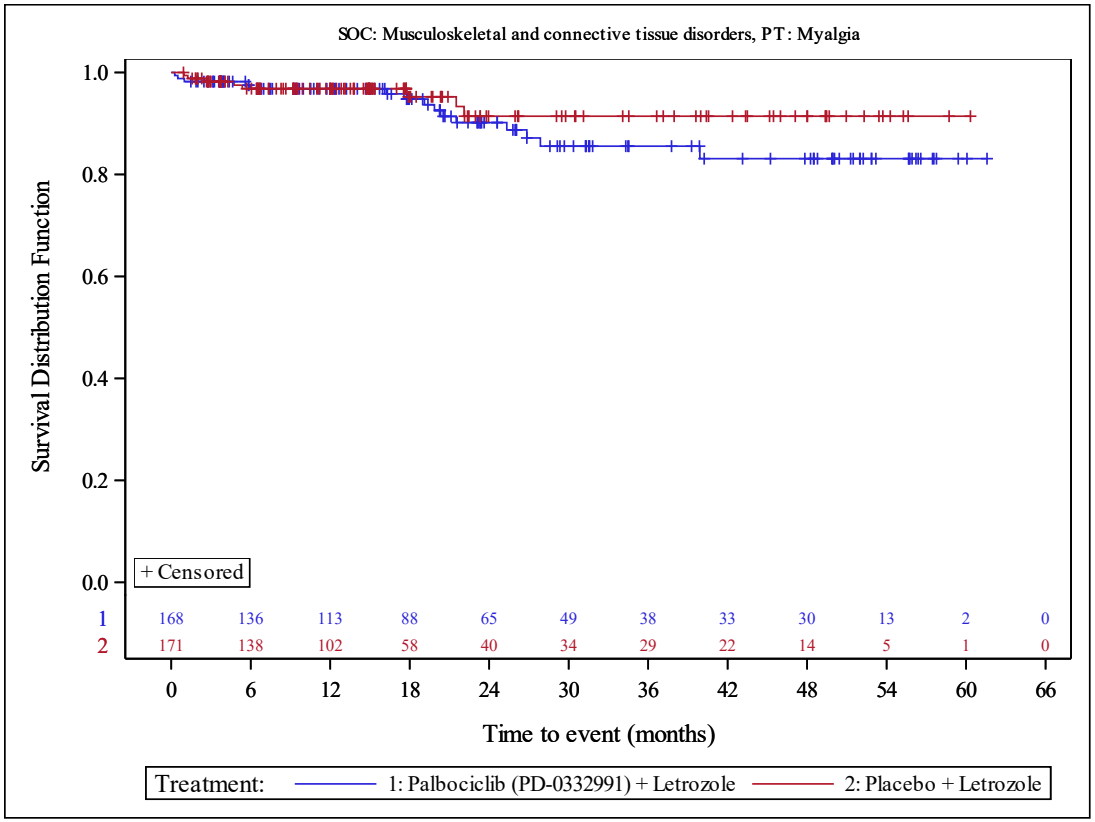
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



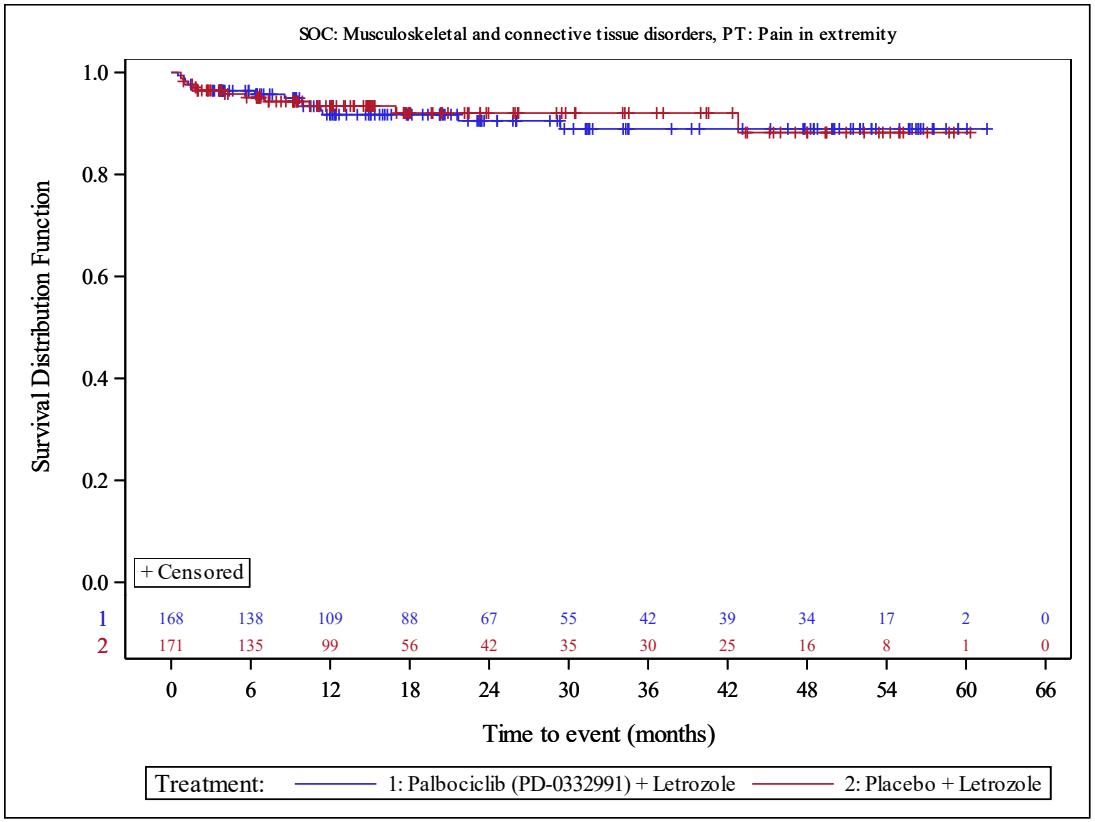
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



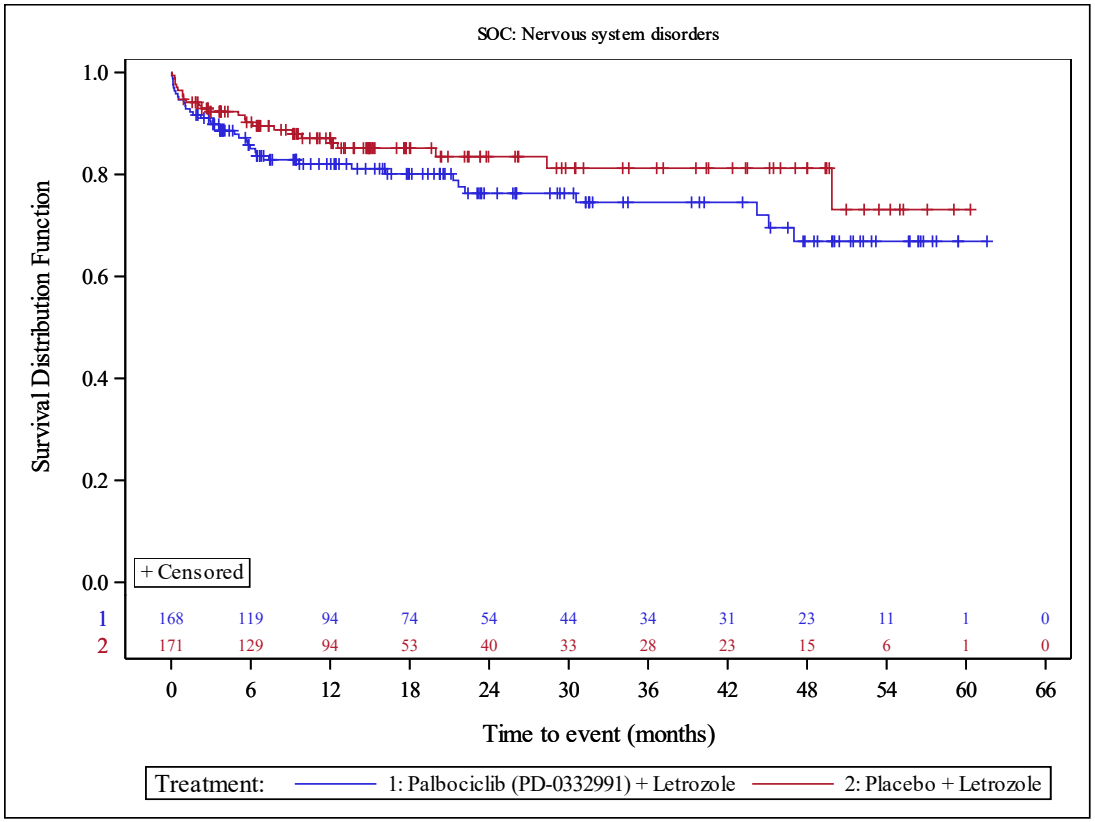
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



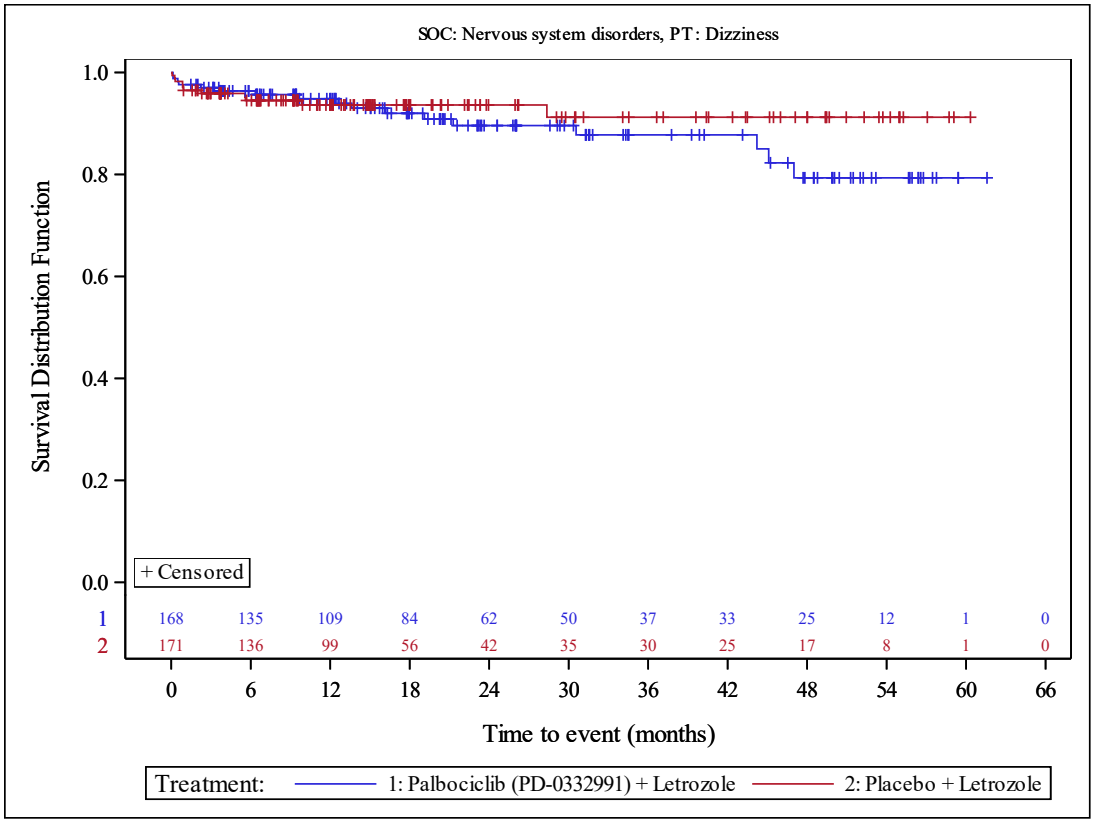
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



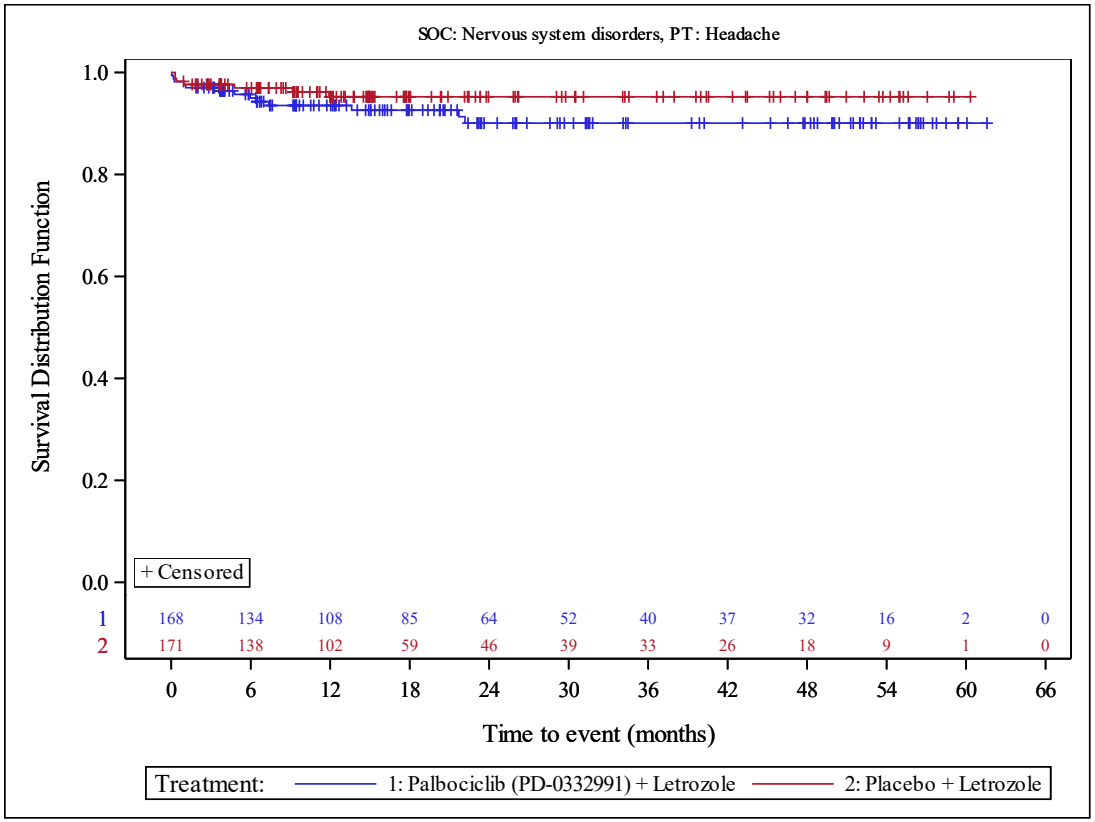
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



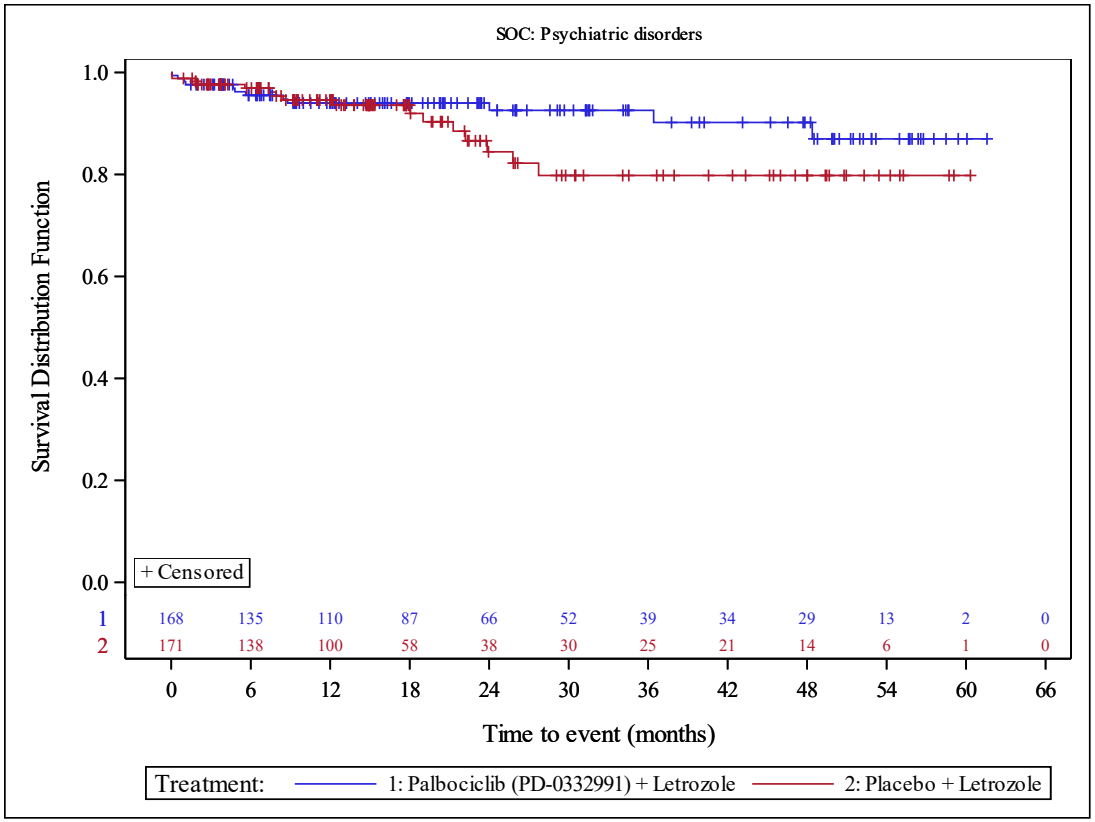
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



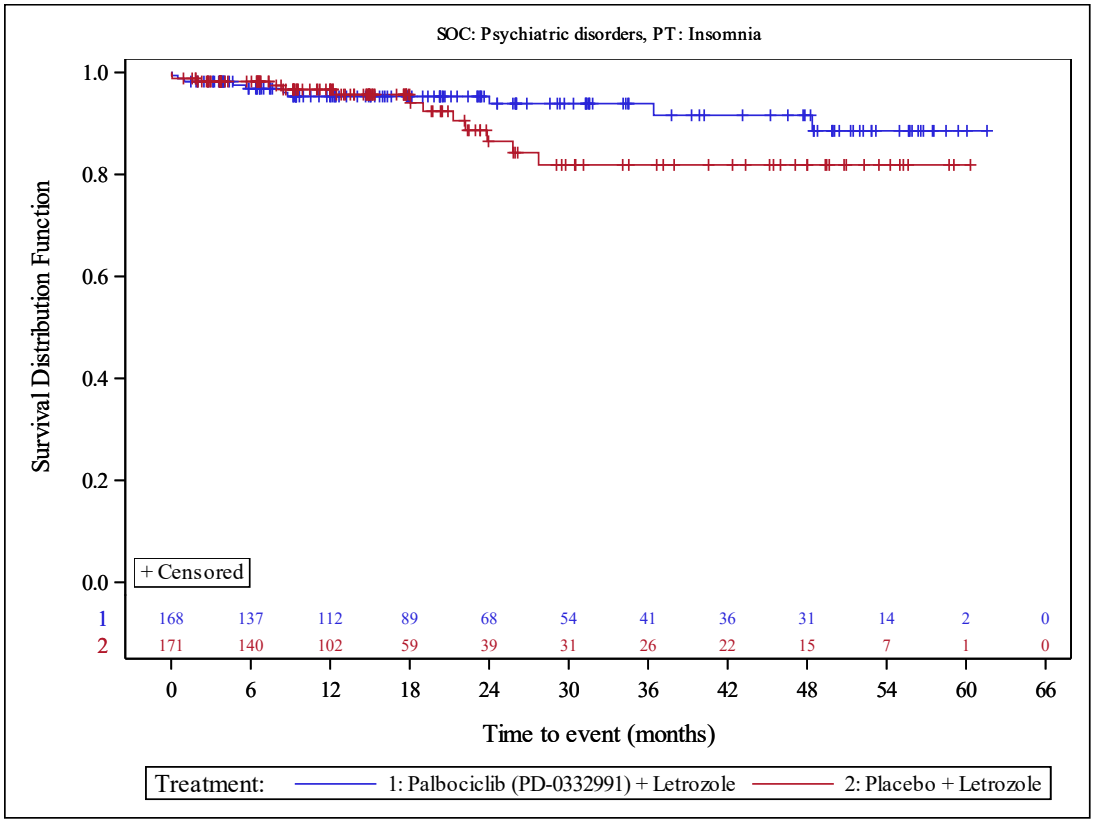
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



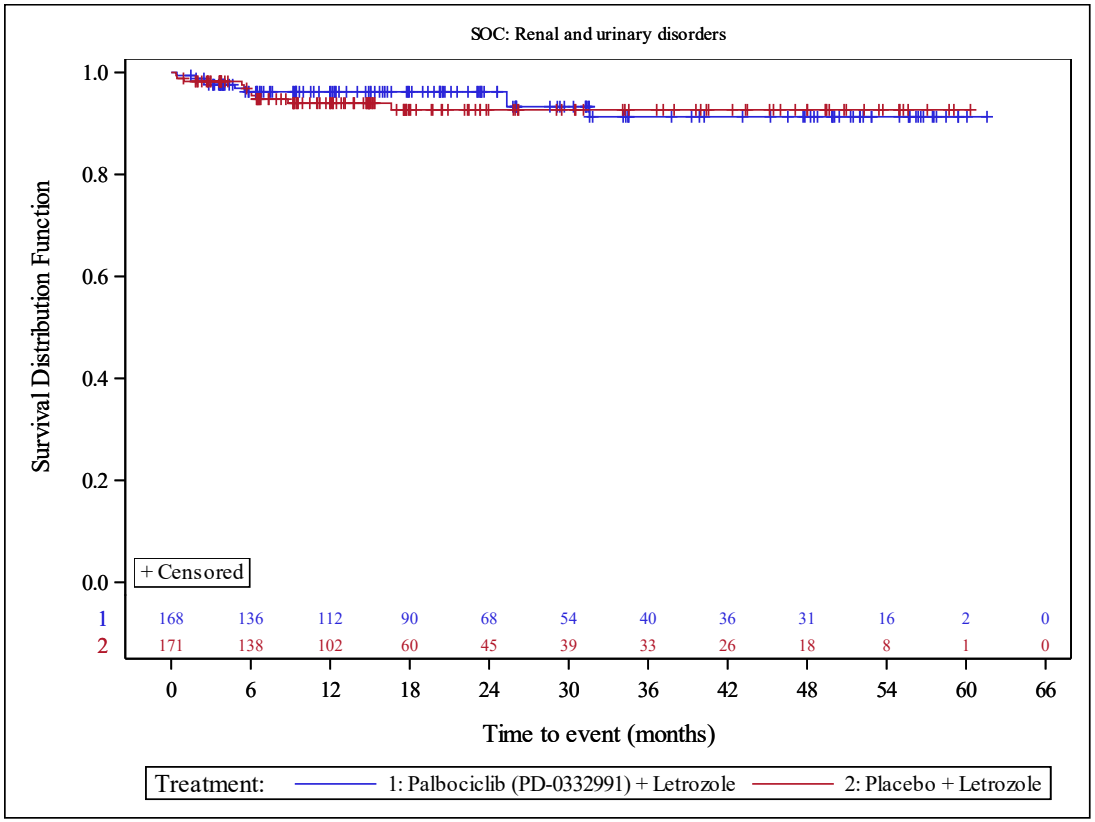
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



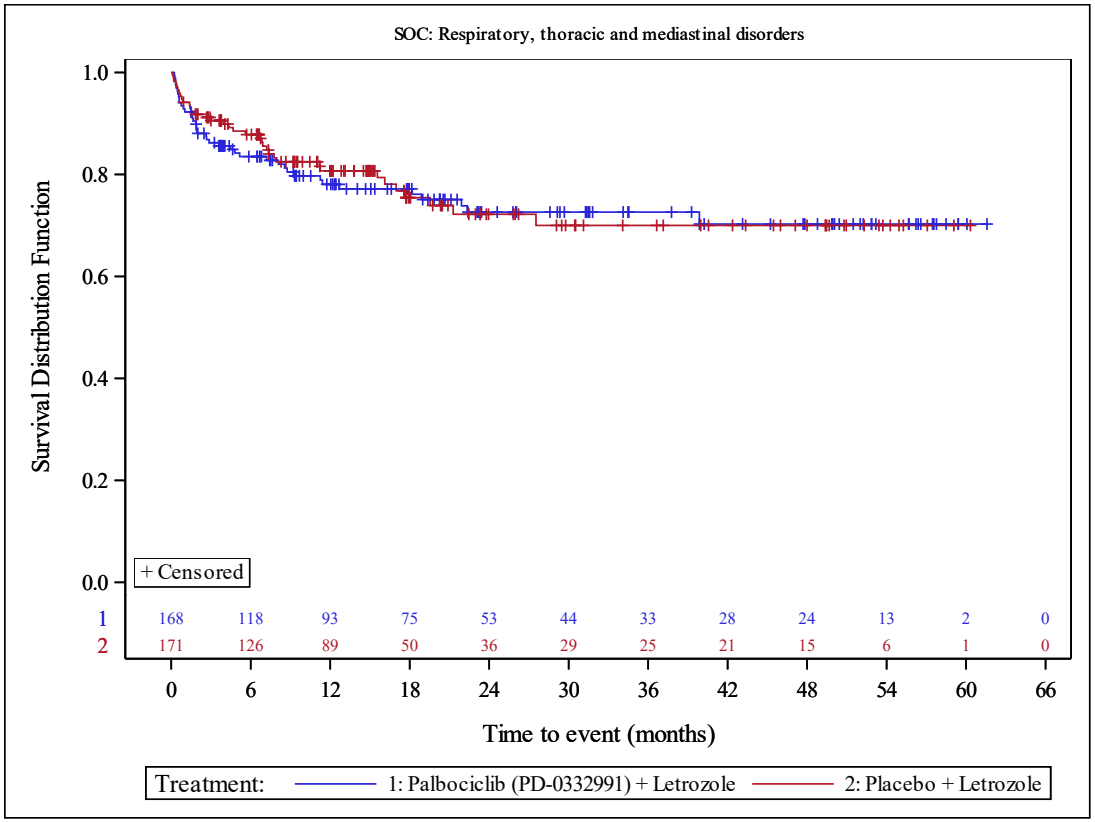
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



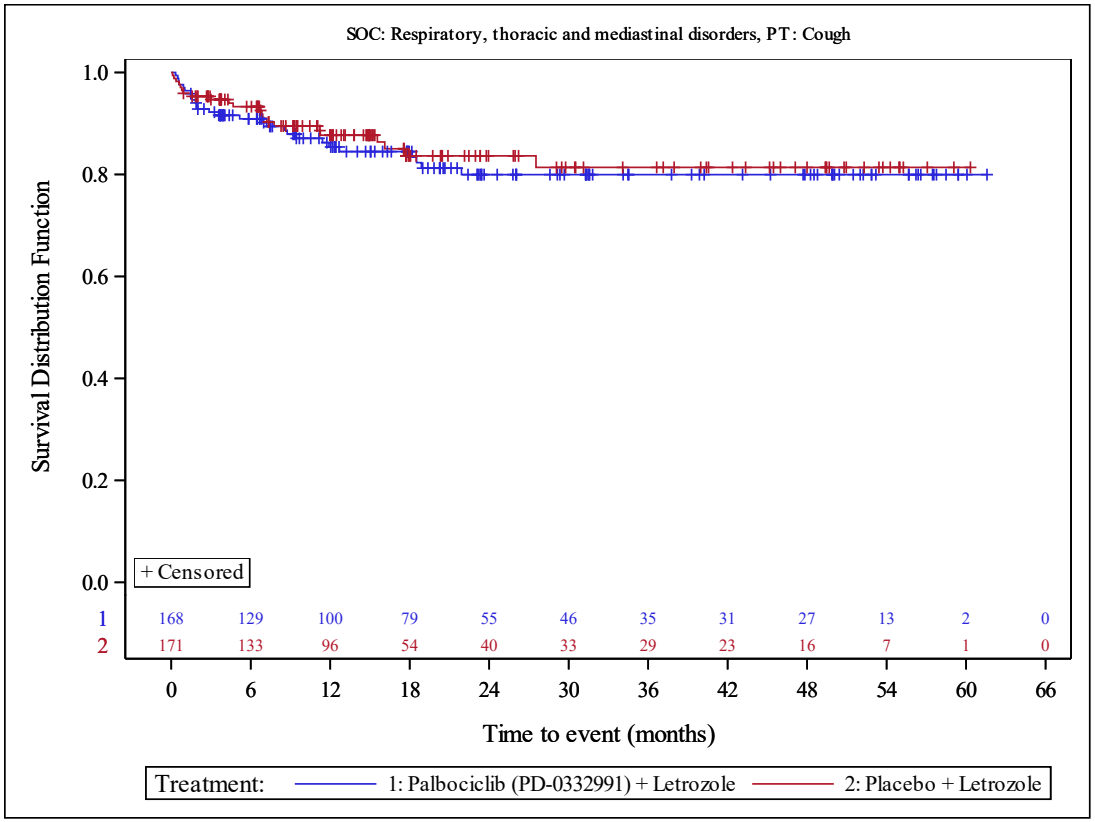
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



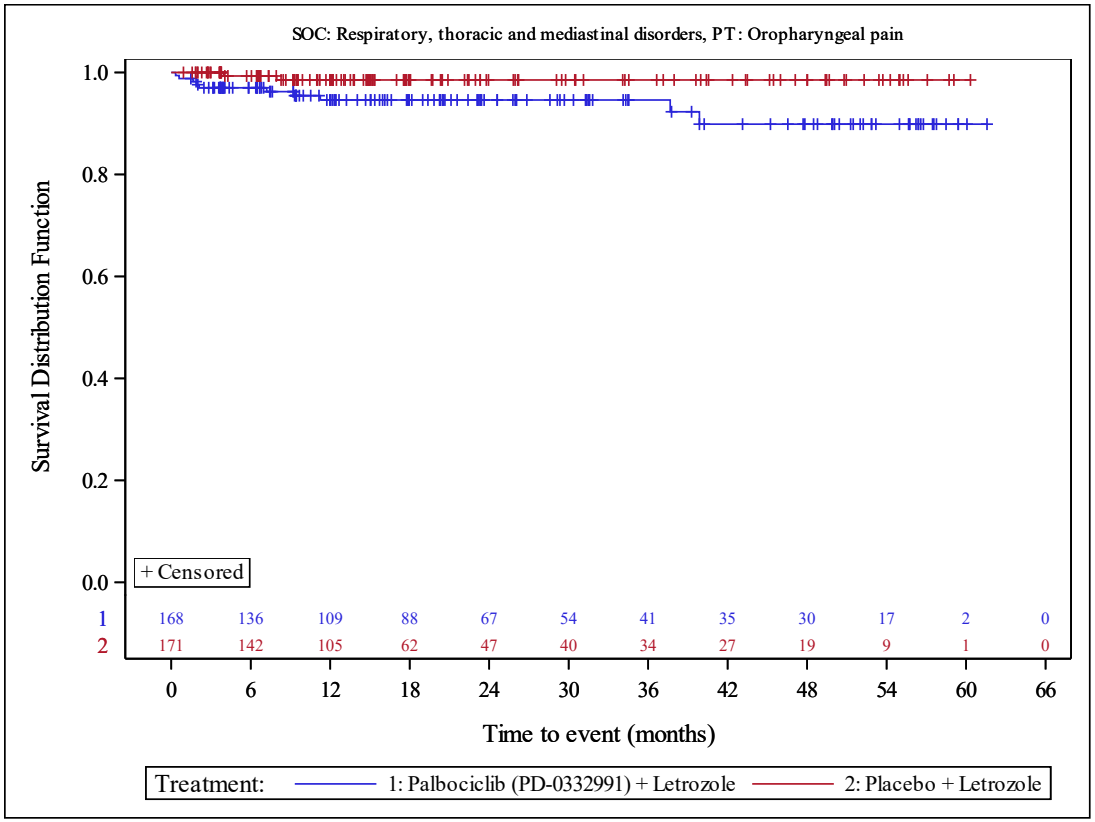
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



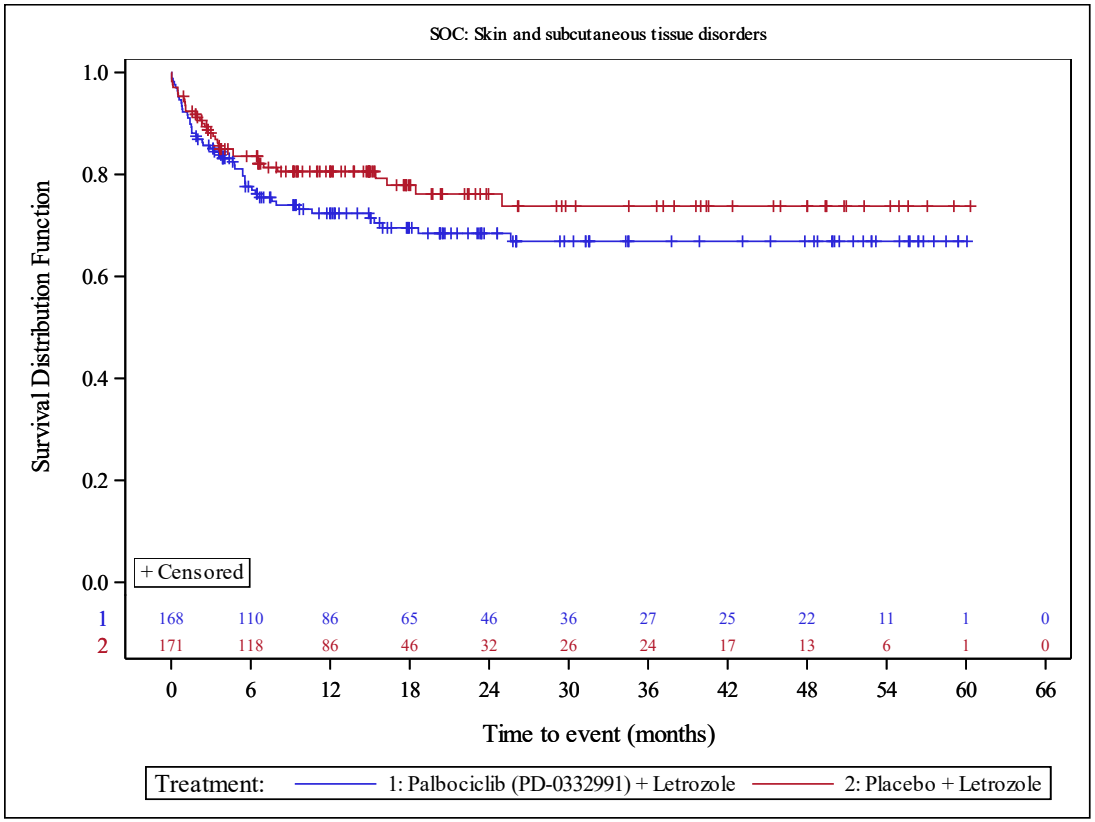
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



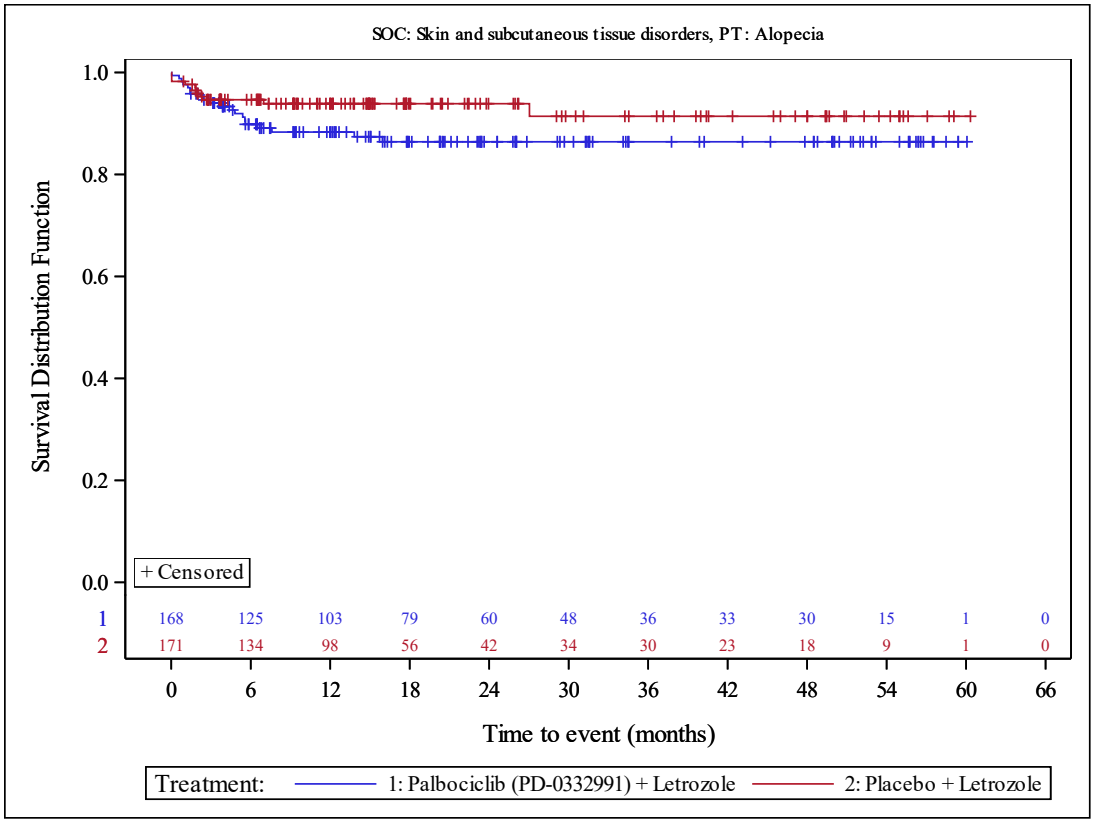
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



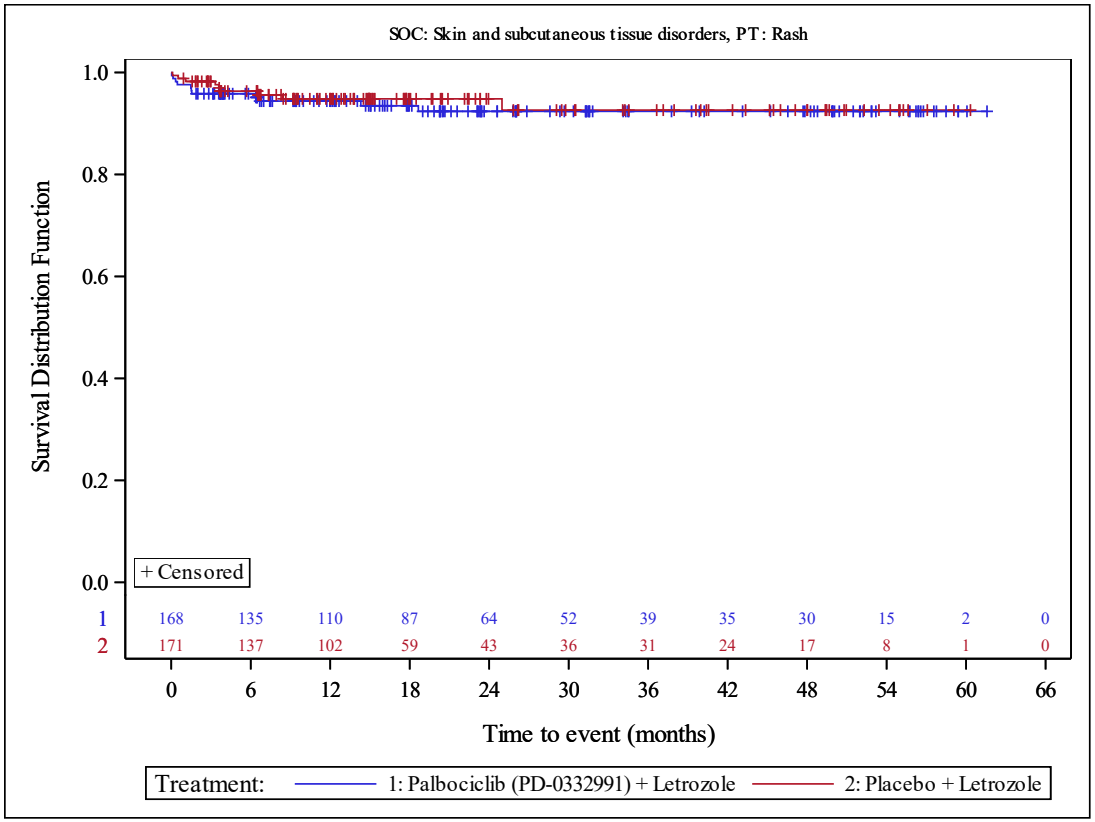
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



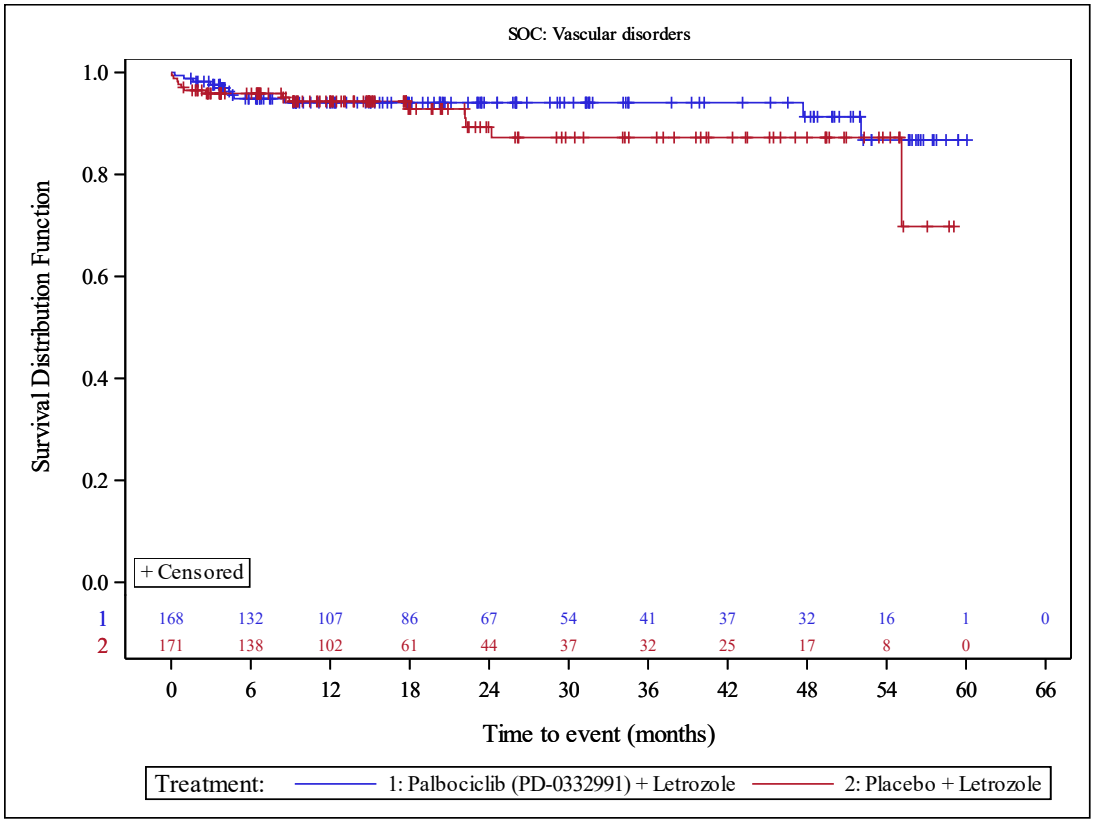
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



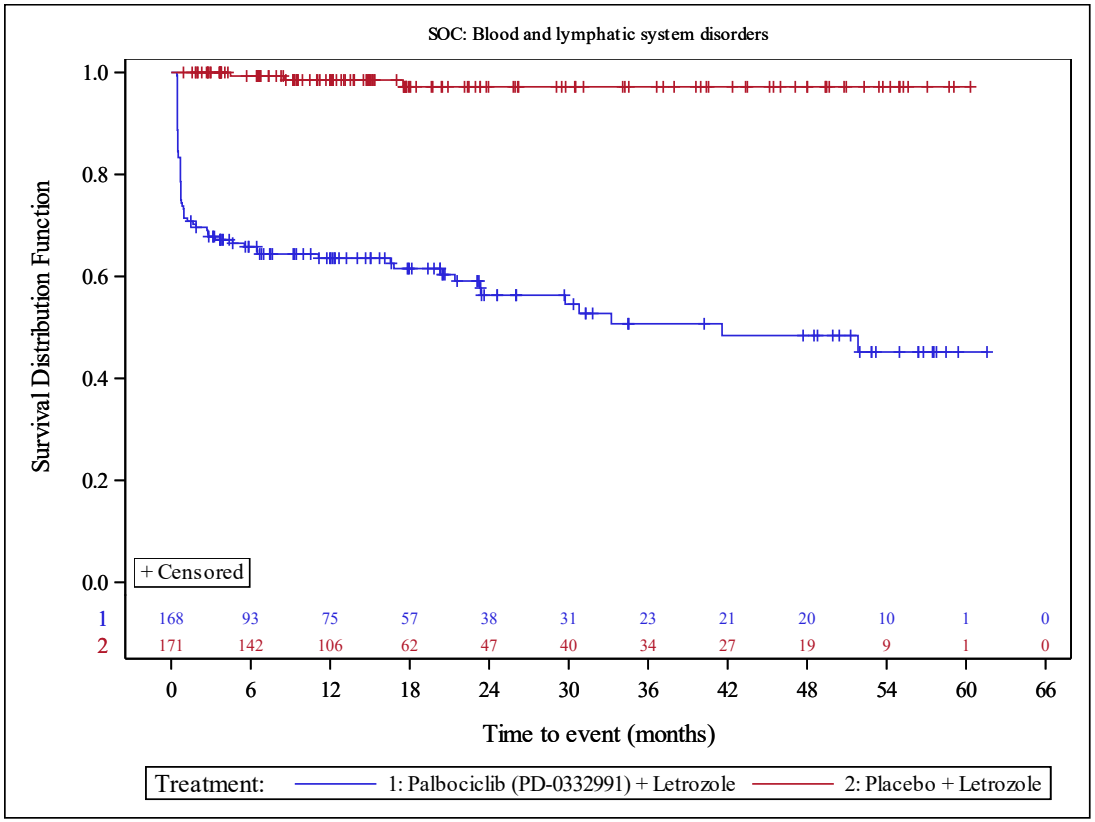
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



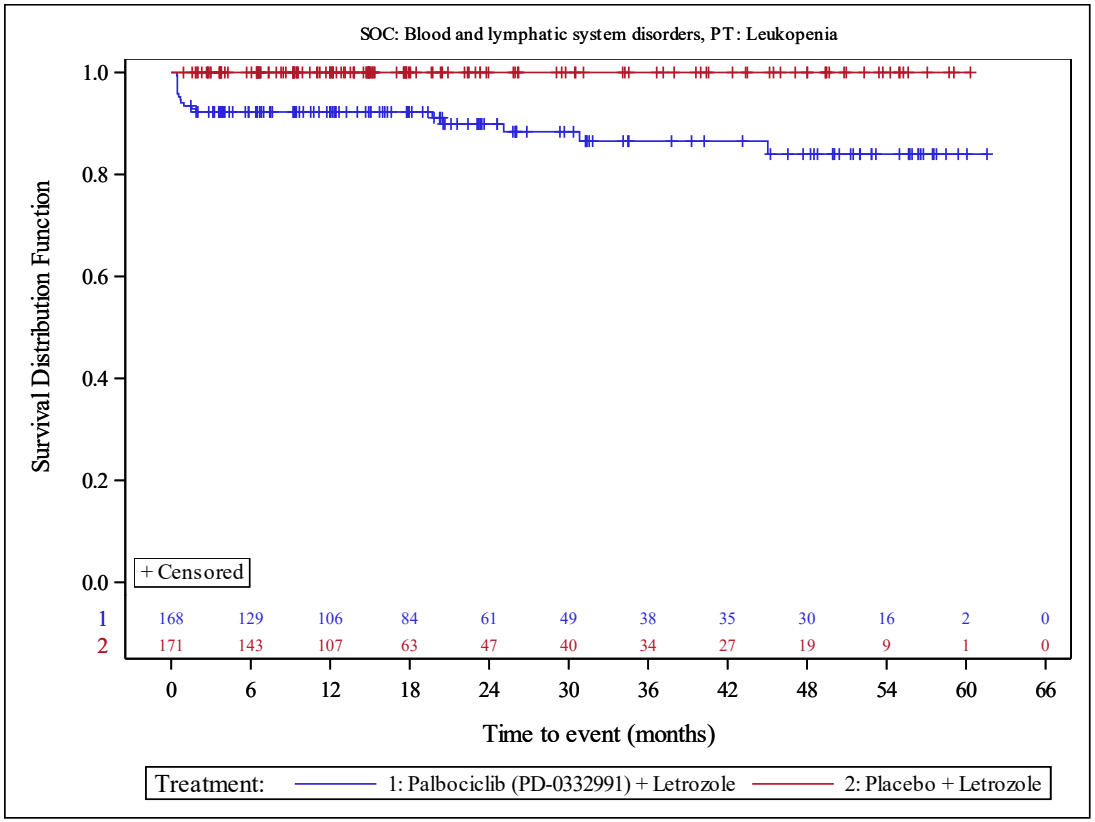
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



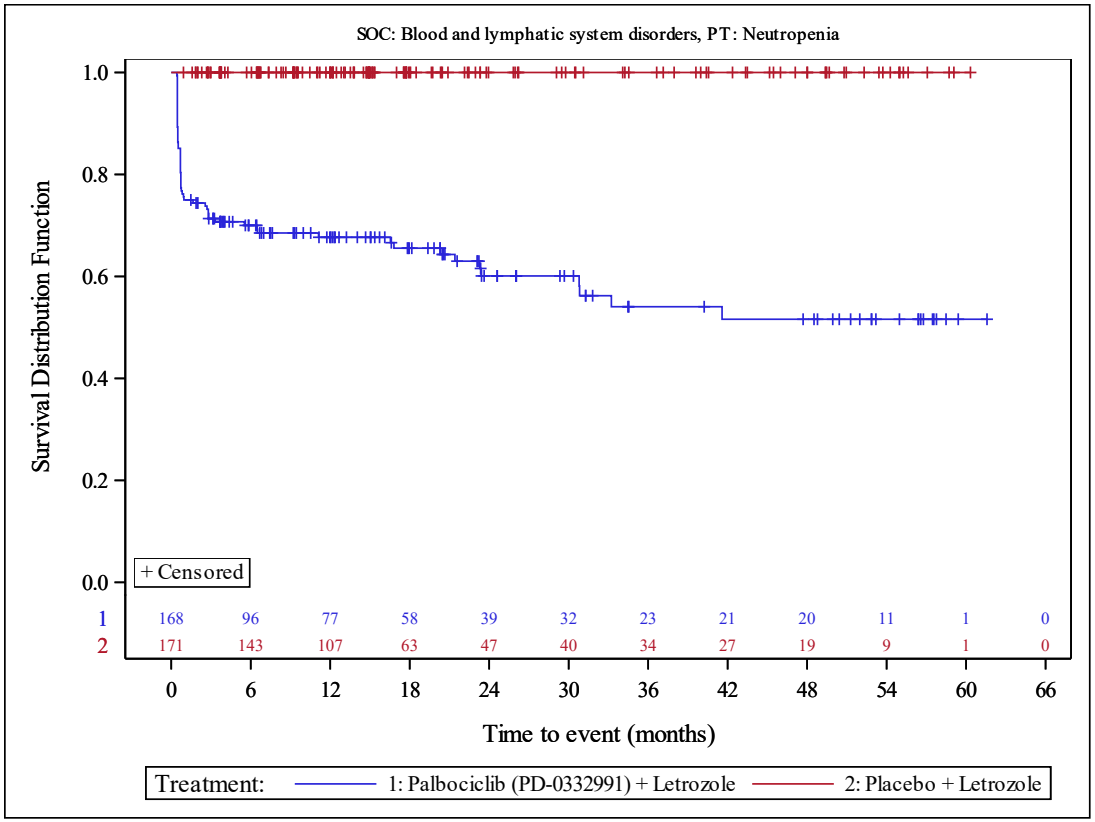
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



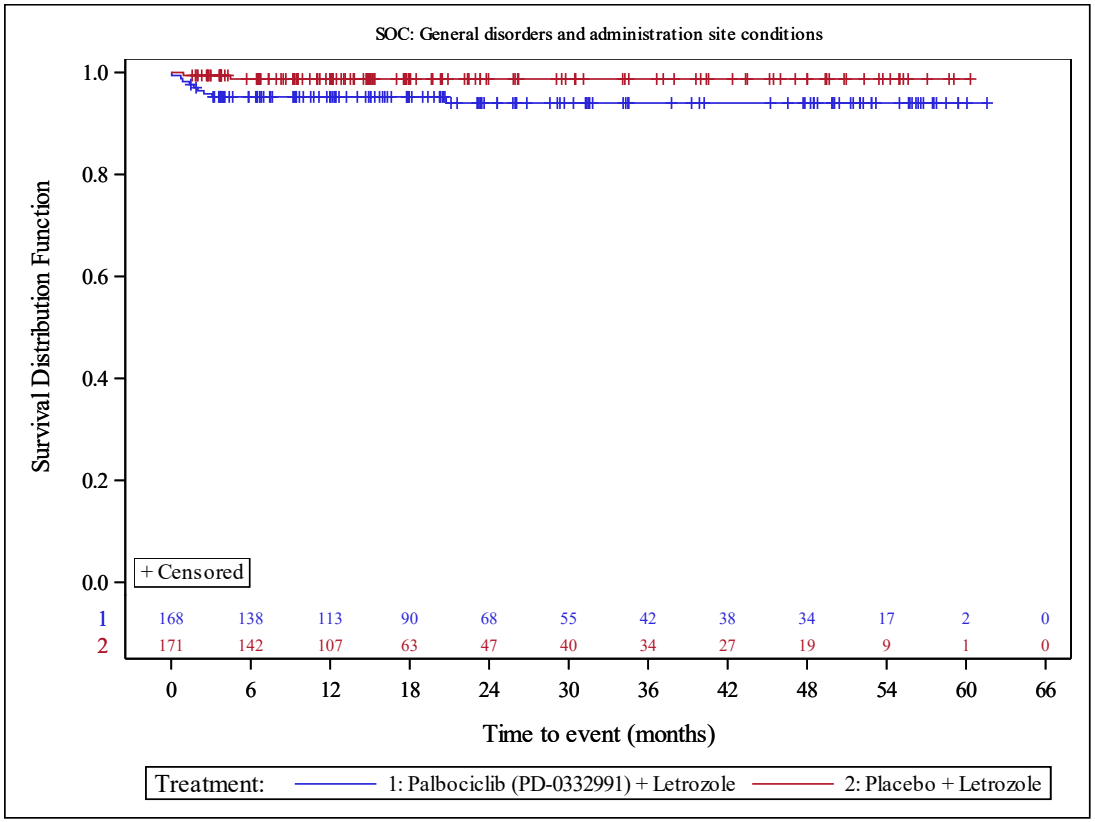
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



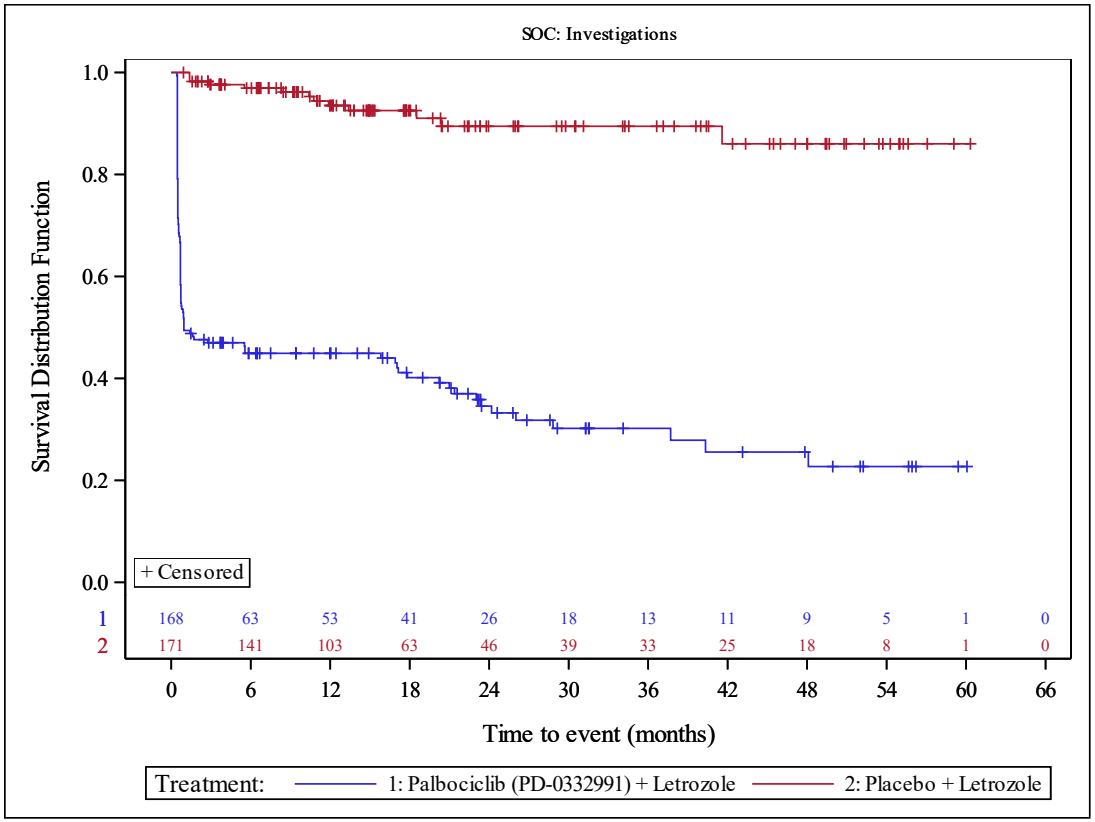
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



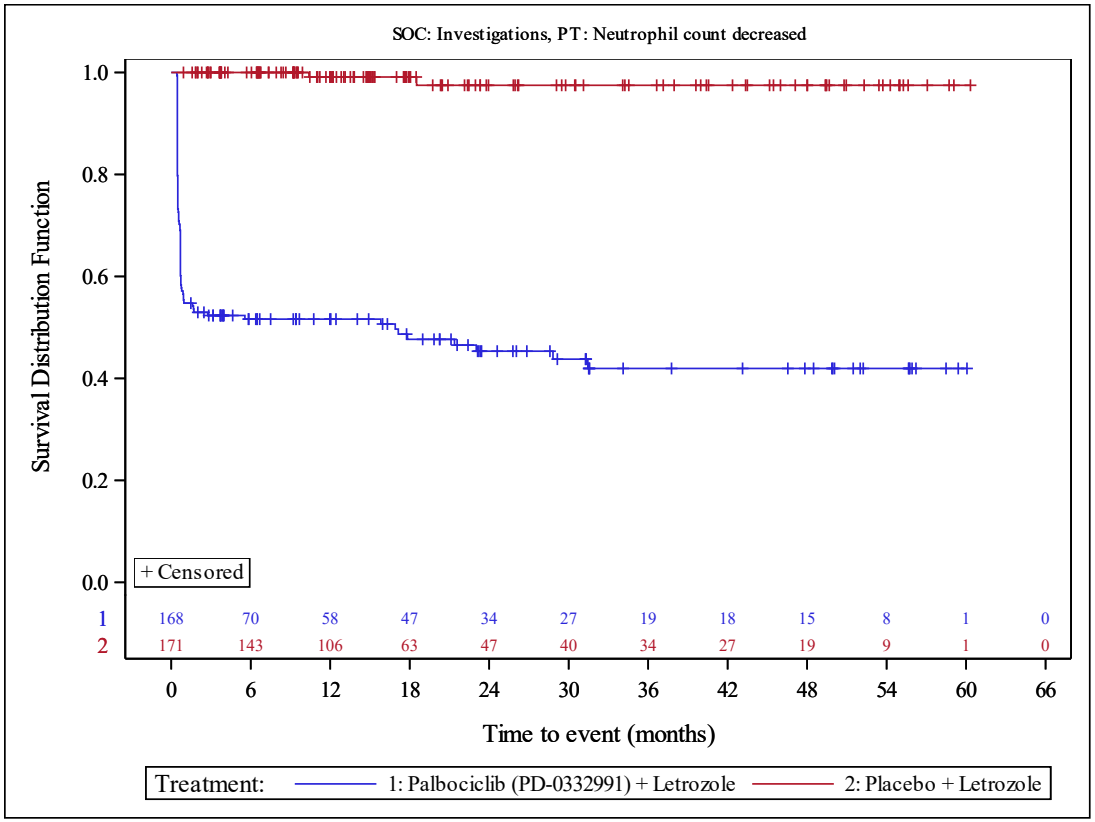
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



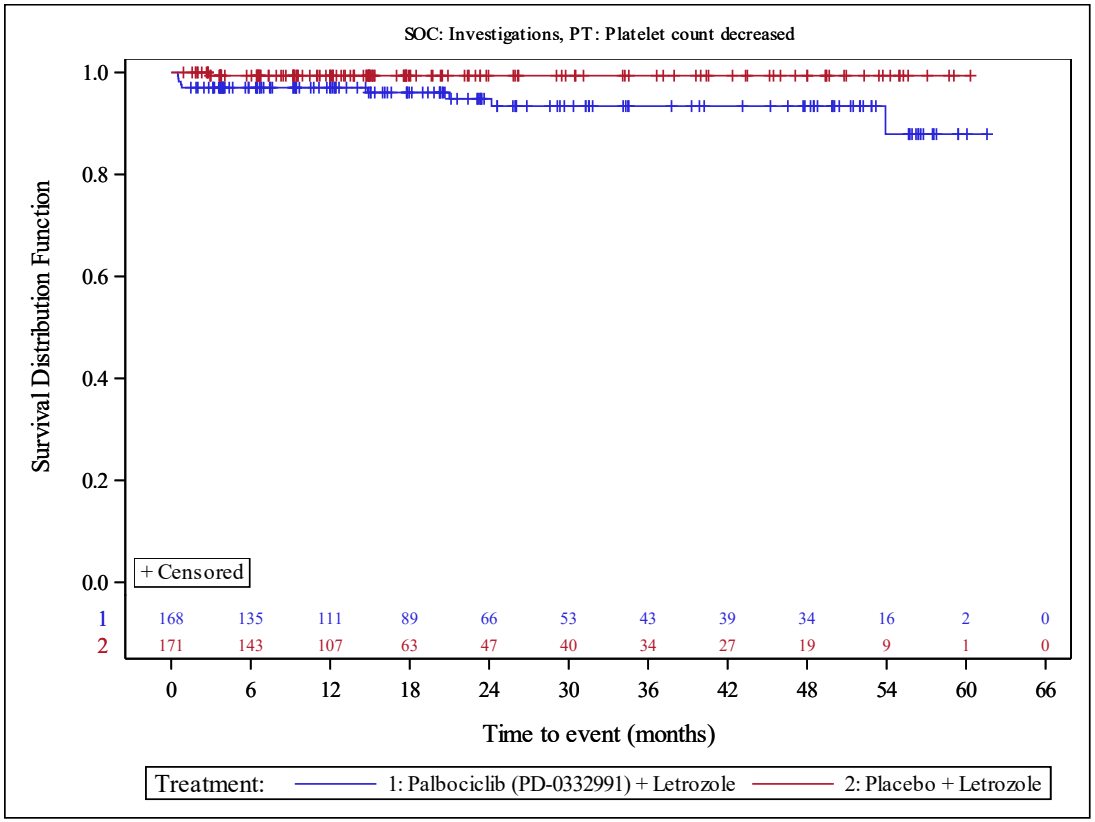
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



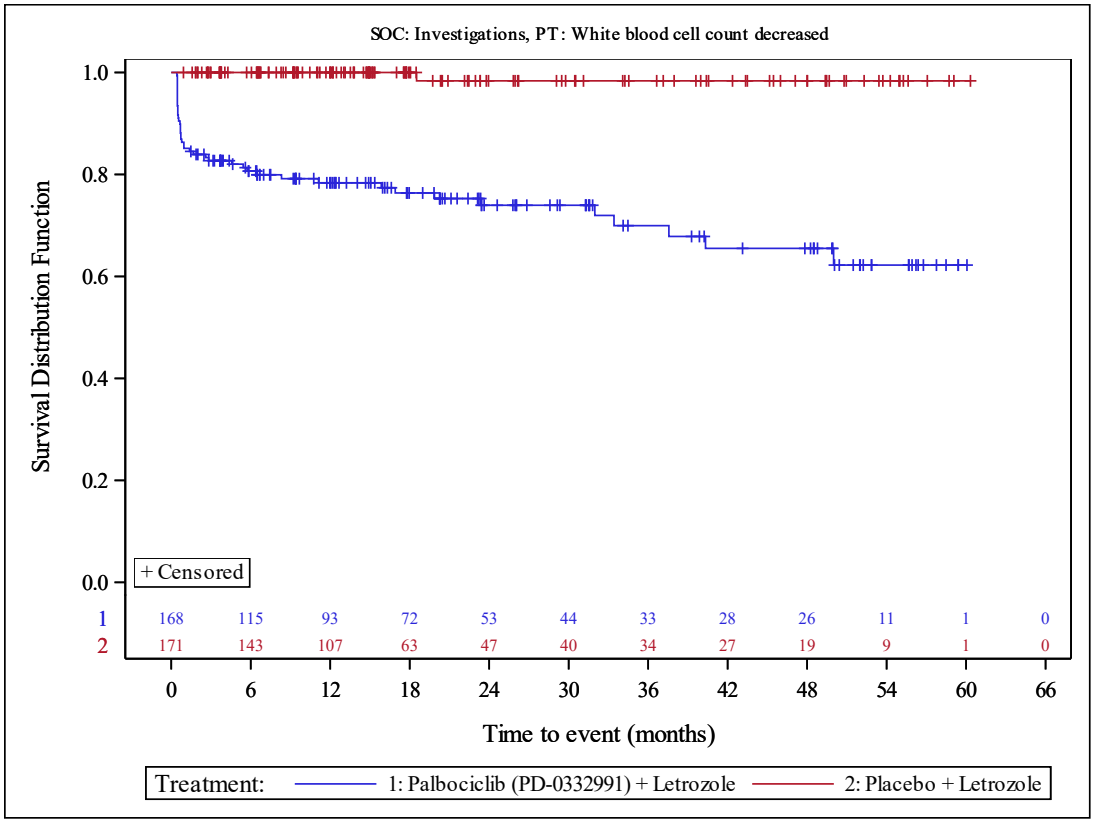
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Anhang 4-G 1.12: Subgruppenergebnisse Gesamtüberleben

Anhang 4-G 1.12.1: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Overall Survival - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.9107
Visceral	142/ 217 (65.4)	47.9 (42.1, 53.3)	69/ 111 (62.2)	44.8 (32.4, 56.1)	0.97 (0.73, 1.30)	0.8623	
Non-Visceral	131/ 227 (57.7)	62.9 (54.6, 73.4)	63/ 111 (56.8)	58.9 (47.4, 80.2)	0.94 (0.69, 1.27)	0.6708	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.0597
De Novo Metastatic	98/ 148 (66.2)	51.8 (42.0, 57.2)	40/ 74 (54.1)	65.1 (49.8, 93.3)	1.33 (0.92, 1.92)	0.1270	
<= 12 Months	62/ 89 (69.7)	48.6 (36.1, 53.9)	28/ 44 (63.6)	34.3 (27.1, 51.0)	0.88 (0.56, 1.39)	0.5899	
> 12 Months	113/ 207 (54.6)	67.6 (57.3, 80.4)	64/ 104 (61.5)	48.0 (37.7, 57.0)	0.75 (0.55, 1.02)	0.0661	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0484
Prior Hormonal Therapy	154/ 253 (60.9)	53.3 (48.1, 63.5)	84/ 127 (66.1)	44.8 (34.3, 53.4)	0.79 (0.61, 1.04)	0.0886	
No Prior Hormonal Therapy	119/ 191 (62.3)	55.1 (47.3, 69.1)	48/ 95 (50.5)	60.4 (49.8, 93.8)	1.22 (0.87, 1.70)	0.2468	
Age							0.5453
<65 years	161/ 263 (61.2)	53.3 (47.0, 60.8)	82/ 141 (58.2)	54.4 (44.8, 60.2)	1.01 (0.77, 1.31)	0.9594	
>=65 years	112/ 181 (61.9)	58.6 (49.8, 66.7)	50/ 81 (61.7)	47.4 (36.2, 60.4)	0.87 (0.62, 1.22)	0.4154	
Region							0.3292
North America	101/ 168 (60.1)	53.8 (47.3, 61.3)	61/ 99 (61.6)	49.4 (37.0, 57.0)	0.87 (0.63, 1.19)	0.3759	
Europe	140/ 212 (66.0)	52.3 (46.0, 63.8)	55/ 95 (57.9)	53.8 (42.3, 78.7)	1.13 (0.83, 1.54)	0.4480	
Asia Pacific	32/ 64 (50.0)	73.4 (47.3, NE)	16/ 28 (57.1)	55.1 (32.2, NE)	0.74 (0.41, 1.36)	0.3332	
Race							0.5266
White	224/ 344 (65.1)	51.7 (47.1, 57.4)	106/ 172 (61.6)	51.2 (43.7, 57.0)	1.01 (0.80, 1.27)	0.9656	
Asian	28/ 65 (43.1)	NE (57.2, NE)	16/ 30 (53.3)	55.1 (33.6, NE)	0.66 (0.35, 1.22)	0.1794	
Black	5/ 8 (62.5)	47.0 (20.9, 59.2)	2/ 3 (66.7)	50.3 (40.5, 60.2)	2.95 (0.34, 25.58)	0.3047	
Other	16/ 27 (59.3)	66.7 (44.7, NE)	8/ 17 (47.1)	60.4 (22.0, NE)	1.01 (0.43, 2.37)	0.9831	
ECOG Performance Status							0.0263
0	154/ 257 (59.9)	58.2 (52.1, 66.0)	46/ 102 (45.1)	85.9 (53.8, NE)	1.30 (0.93, 1.80)	0.1207	
1/2	119/ 187 (63.6)	47.3 (41.3, 60.8)	86/ 120 (71.7)	38.8 (32.2, 49.8)	0.81 (0.61, 1.07)	0.1300	
Bone-only disease at baseline							0.2058
Yes	59/ 103 (57.3)	63.5 (53.9, 79.7)	32/ 48 (66.7)	52.3 (42.3, 59.7)	0.71 (0.46, 1.10)	0.1226	
No	214/ 341 (62.8)	51.6 (46.9, 57.6)	100/ 174 (57.5)	49.8 (38.8, 60.4)	1.03 (0.81, 1.30)	0.8152	
Number of disease sites							0.7917
1	80/ 138 (58.0)	59.1 (53.8, 73.9)	41/ 66 (62.1)	54.4 (45.4, 70.3)	0.88 (0.60, 1.28)	0.5052	
2	65/ 117 (55.6)	60.8 (47.9, 87.2)	24/ 52 (46.2)	54.5 (33.5, NE)	0.94 (0.59, 1.50)	0.7896	
>=3	128/ 189 (67.7)	48.1 (41.3, 53.8)	67/ 104 (64.4)	45.8 (32.4, 57.0)	1.04 (0.78, 1.40)	0.7715	
Measureable Disease							0.1883
Yes	212/ 338 (62.7)	51.6 (46.9, 57.6)	98/ 171 (57.3)	51.2 (38.8, 60.4)	1.03 (0.81, 1.31)	0.7939	
No	61/ 106 (57.5)	64.2 (53.9, 78.2)	34/ 51 (66.7)	52.3 (37.7, 59.7)	0.71 (0.47, 1.09)	0.1137	
Prior Chemotherapy							0.3835
Yes	135/ 213 (63.4)	51.6 (45.6, 58.6)	71/ 109 (65.1)	44.6 (36.2, 54.4)	0.87 (0.65, 1.16)	0.3385	
No	138/ 231 (59.7)	58.4 (50.5, 71.7)	61/ 113 (54.0)	58.9 (47.7, 81.0)	1.05 (0.77, 1.41)	0.7693	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4060
Aromatase-Inhibitor	57/ 91 (62.6)	52.1 (43.9, 72.3)	34/ 45 (75.6)	45.4 (31.9, 54.4)	0.76 (0.50, 1.16)	0.2054	
Anti-estrogen	95/ 155 (61.3)	53.3 (46.8, 65.4)	45/ 75 (60.0)	44.6 (34.3, 56.4)	0.87 (0.61, 1.23)	0.4250	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (28.5, NE)	4/ 6 (66.7)	28.4 (22.0, NE)	0.19 (0.02, 1.75)	0.1043	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.12.2: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-4

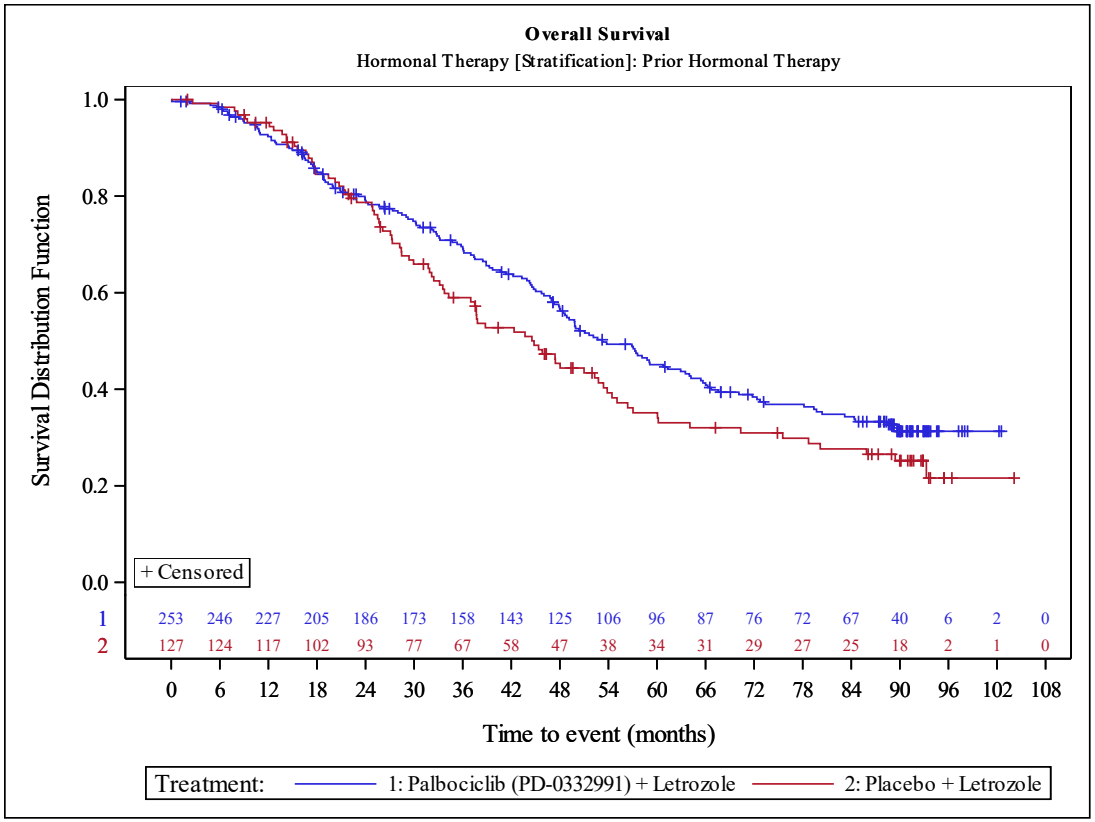
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Overall Survival - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=169) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=169) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.7738
Mainland Chinese	68/ 141 (48.2)	51.7 (42.9, NE)	73/ 144 (50.7)	51.5 (37.9, NE)	0.96 (0.69, 1.34)	0.8325	
Other	11/ 28 (39.3)	NE (32.7, NE)	13/ 27 (48.1)	47.7 (33.4, NE)	0.89 (0.39, 2.03)	0.7860	
Disease Site [Stratification]							0.2057
Visceral	49/ 94 (52.1)	48.7 (38.5, NE)	48/ 96 (50.0)	51.5 (34.5, NE)	1.12 (0.75, 1.66)	0.5870	
Non-Visceral	30/ 75 (40.0)	55.9 (41.3, NE)	38/ 75 (50.7)	47.7 (34.1, NE)	0.75 (0.46, 1.21)	0.2358	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.7082
De Novo Metastatic	13/ 34 (38.2)	NE (45.7, NE)	14/ 32 (43.8)	54.0 (32.9, NE)	0.74 (0.35, 1.58)	0.4364	
<= 12 Months	31/ 55 (56.4)	41.4 (29.9, 55.9)	30/ 54 (55.6)	40.8 (29.9, NE)	1.07 (0.65, 1.77)	0.7961	
> 12 Months	35/ 80 (43.8)	52.5 (41.3, NE)	42/ 85 (49.4)	51.5 (38.4, NE)	0.96 (0.61, 1.51)	0.8695	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4513
Prior Hormonal Therapy	49/ 102 (48.0)	48.9 (39.9, NE)	51/ 104 (49.0)	56.6 (40.8, NE)	1.04 (0.70, 1.54)	0.8336	
No Prior Hormonal Therapy	30/ 67 (44.8)	52.6 (40.8, NE)	35/ 67 (52.2)	45.3 (32.3, NE)	0.82 (0.50, 1.34)	0.4263	
Age							0.8136
<65 years	72/ 155 (46.5)	51.7 (43.9, NE)	73/ 147 (49.7)	51.5 (41.0, NE)	0.94 (0.68, 1.31)	0.7313	
>=65 years	7/ 14 (50.0)	34.0 (14.9, NE)	13/ 24 (54.2)	47.7 (30.6, NE)	1.07 (0.43, 2.68)	0.8851	
ECOG Performance Status							0.3677
0	36/ 84 (42.9)	52.5 (43.9, NE)	34/ 81 (42.0)	57.8 (48.1, NE)	1.13 (0.71, 1.80)	0.6137	
1/2	43/ 85 (50.6)	48.7 (36.9, NE)	52/ 90 (57.8)	41.0 (30.6, 54.0)	0.84 (0.56, 1.26)	0.3936	
Bone-only disease at baseline							0.8703
Yes	12/ 26 (46.2)	48.9 (33.7, NE)	15/ 31 (48.4)	47.0 (32.9, NE)	0.87 (0.41, 1.86)	0.7260	
No	67/ 143 (46.9)	51.7 (42.9, NE)	71/ 140 (50.7)	51.5 (40.8, NE)	0.96 (0.69, 1.34)	0.7969	
Number of disease sites							0.7397
1	20/ 52 (38.5)	55.9 (43.9, NE)	19/ 50 (38.0)	NE (45.0, NE)	1.01 (0.54, 1.89)	0.9797	
2	14/ 35 (40.0)	52.5 (43.0, NE)	14/ 38 (36.8)	NE (41.8, NE)	1.16 (0.55, 2.43)	0.6985	
>=3	45/ 82 (54.9)	41.4 (32.9, NE)	53/ 83 (63.9)	37.9 (30.6, 48.1)	0.85 (0.57, 1.27)	0.4393	
Measureable Disease							0.9526
Yes	67/ 145 (46.2)	51.7 (42.9, NE)	72/ 142 (50.7)	51.5 (41.0, NE)	0.95 (0.68, 1.33)	0.7657	
No	12/ 24 (50.0)	48.9 (33.7, NE)	14/ 29 (48.3)	47.0 (28.3, NE)	0.89 (0.41, 1.94)	0.7808	
Prior Chemotherapy							0.4187
Yes	63/ 126 (50.0)	44.8 (38.5, 55.9)	67/ 129 (51.9)	45.3 (33.8, NE)	1.02 (0.72, 1.44)	0.9044	
No	16/ 43 (37.2)	NE (51.7, NE)	19/ 42 (45.2)	56.6 (45.3, 57.8)	0.72 (0.37, 1.41)	0.3412	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4161
Aromatase-Inhibitor	8/ 22 (36.4)	NE (27.0, NE)	10/ 20 (50.0)	47.7 (26.8, NE)	0.79 (0.31, 2.00)	0.6158	
Anti-estrogen	41/ 80 (51.3)	48.7 (38.5, 55.9)	42/ 89 (47.2)	56.6 (37.9, NE)	1.20 (0.78, 1.85)	0.4104	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

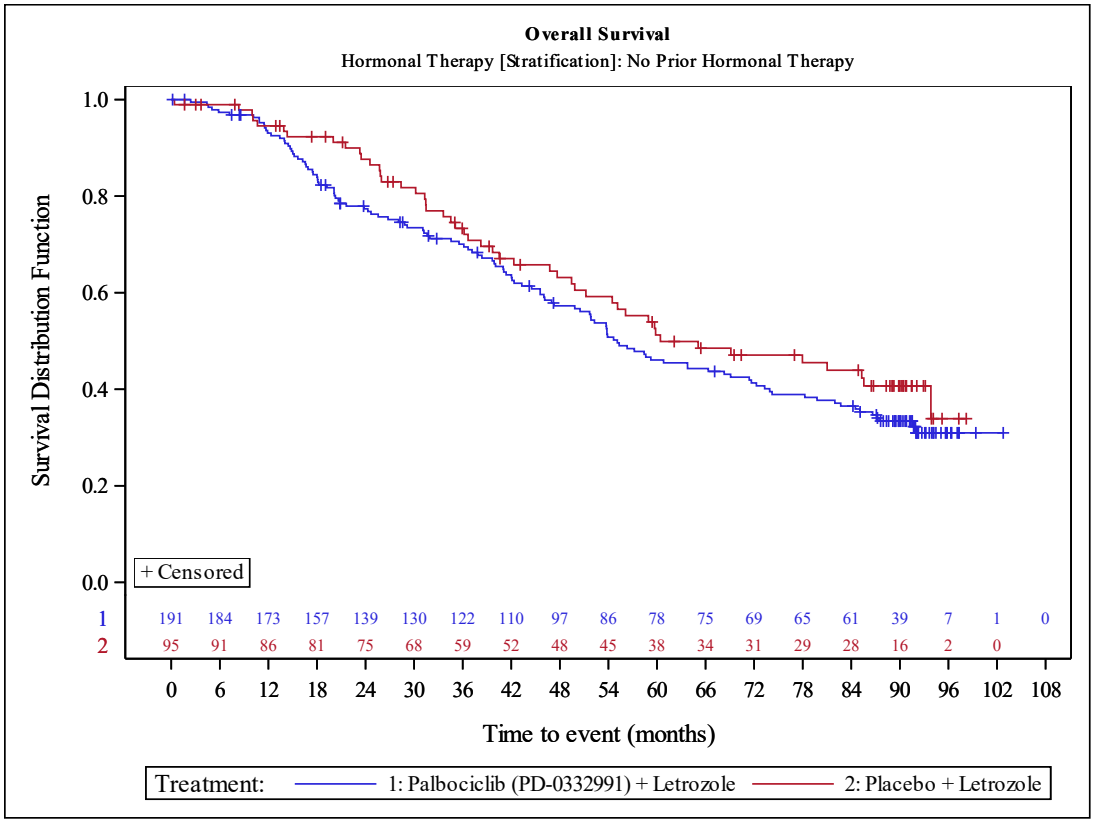
Anhang 4-G 1.12.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
Intent to Treat Set



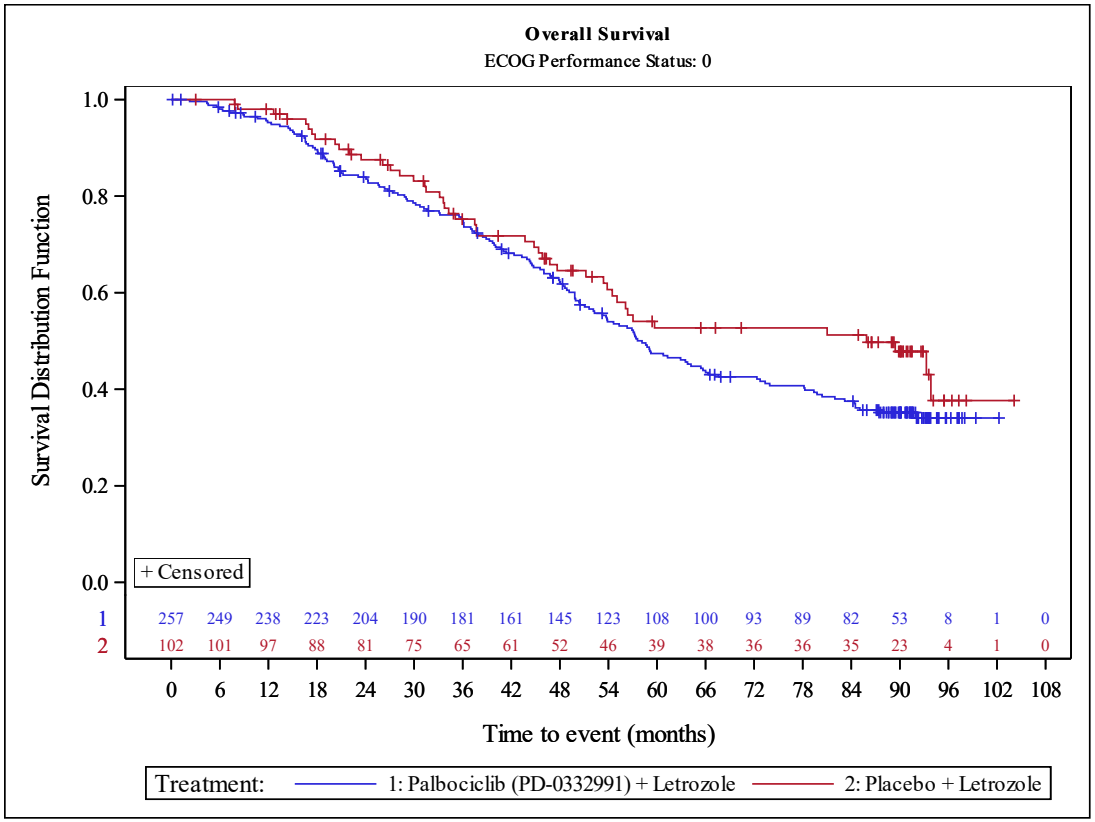
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
Intent to Treat Set



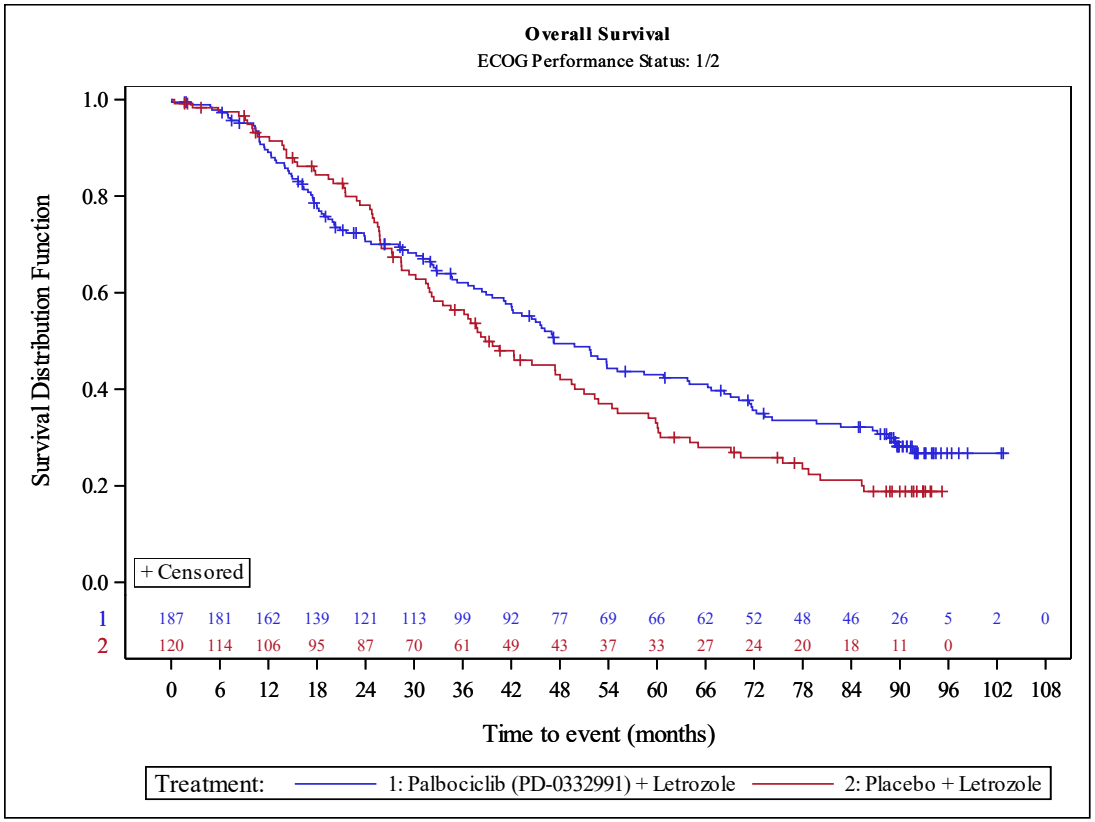
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.13: Subgruppenergebnisse Progressionsfreies Überleben

Anhang 4-G 1.13.1: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (BICR) - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.7727
Visceral	109/ 217 (50.2)	22.3 (19.2, 31.9)	70/ 111 (63.1)	14.1 (11.0, 16.7)	0.60 (0.45, 0.82)	0.0010	
Non-Visceral	84/ 227 (37.0)	41.4 (36.0, NE)	48/ 111 (43.2)	27.6 (22.1, 38.4)	0.62 (0.43, 0.89)	0.0082	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.1454
De Novo Metastatic	65/ 148 (43.9)	35.9 (27.7, 41.4)	32/ 74 (43.2)	27.6 (16.7, 38.5)	0.81 (0.53, 1.24)	0.3250	
<= 12 Months	45/ 89 (50.6)	24.9 (19.2, 38.8)	31/ 44 (70.5)	11.0 (5.3, 13.6)	0.50 (0.31, 0.79)	0.0025	
> 12 Months	83/ 207 (40.1)	38.9 (27.7, NE)	55/ 104 (52.9)	20.2 (15.0, 27.5)	0.56 (0.40, 0.79)	0.0007	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.7262
Prior Hormonal Therapy	111/ 253 (43.9)	30.4 (24.7, 38.9)	68/ 127 (53.5)	16.6 (11.1, 27.5)	0.60 (0.44, 0.81)	0.0009	
No Prior Hormonal Therapy	82/ 191 (42.9)	35.9 (30.2, 41.7)	50/ 95 (52.6)	22.1 (16.9, 27.6)	0.62 (0.43, 0.88)	0.0075	
Age							0.5597
<65 years	118/ 263 (44.9)	30.6 (24.0, 41.4)	72/ 141 (51.1)	20.2 (13.8, 27.6)	0.65 (0.49, 0.88)	0.0045	
>=65 years	75/ 181 (41.4)	38.7 (27.9, NE)	46/ 81 (56.8)	19.5 (15.0, 27.7)	0.56 (0.39, 0.82)	0.0021	
Region							0.9357
North America	66/ 168 (39.3)	38.9 (27.7, NE)	47/ 99 (47.5)	22.1 (14.3, 30.6)	0.60 (0.41, 0.87)	0.0068	
Europe	97/ 212 (45.8)	33.0 (24.8, 38.9)	54/ 95 (56.8)	20.2 (13.8, 27.5)	0.63 (0.45, 0.88)	0.0068	
Asia Pacific	30/ 64 (46.9)	27.9 (19.4, NE)	17/ 28 (60.7)	16.6 (8.3, 29.7)	0.57 (0.31, 1.03)	0.0619	
Race							0.2078
White	154/ 344 (44.8)	35.8 (25.3, 41.4)	85/ 172 (49.4)	22.1 (16.6, 28.7)	0.68 (0.52, 0.89)	0.0049	
Asian	29/ 65 (44.6)	27.9 (21.9, NE)	18/ 30 (60.0)	16.6 (8.1, 33.2)	0.51 (0.28, 0.93)	0.0245	
Black	4/ 8 (50.0)	30.2 (2.7, 38.7)	3/ 3 (100.0)	11.3 (8.3, 16.9)	0.24 (0.04, 1.50)	0.1003	
Other	6/ 27 (22.2)	NE (24.7, NE)	12/ 17 (70.6)	24.6 (3.1, 27.6)	0.24 (0.09, 0.66)	0.0027	
ECOG Performance Status							0.7826
0	104/ 257 (40.5)	38.8 (31.3, NE)	52/ 102 (51.0)	27.5 (19.5, 33.1)	0.65 (0.47, 0.91)	0.0121	
1/2	89/ 187 (47.6)	27.7 (19.6, 35.9)	66/ 120 (55.0)	15.0 (11.1, 20.2)	0.61 (0.44, 0.84)	0.0020	
Bone-only disease at baseline							0.9476
Yes	38/ 103 (36.9)	NE (27.7, NE)	19/ 48 (39.6)	27.6 (19.2, 38.4)	0.60 (0.34, 1.04)	0.0664	
No	155/ 341 (45.5)	30.6 (24.8, 38.7)	99/ 174 (56.9)	16.9 (13.9, 24.7)	0.62 (0.48, 0.81)	0.0002	
Number of disease sites							0.6574
1	58/ 138 (42.0)	38.8 (24.9, NE)	29/ 66 (43.9)	27.6 (20.2, 38.4)	0.71 (0.45, 1.11)	0.1338	
2	49/ 117 (41.9)	38.9 (21.5, 41.7)	26/ 52 (50.0)	22.1 (14.3, 33.4)	0.71 (0.44, 1.15)	0.1634	
>=3	86/ 189 (45.5)	30.4 (24.8, 35.8)	63/ 104 (60.6)	14.1 (11.1, 19.1)	0.56 (0.40, 0.77)	0.0004	
Measureable Disease							0.9740
Yes	154/ 338 (45.6)	30.6 (24.8, 38.7)	98/ 171 (57.3)	16.7 (13.9, 24.7)	0.62 (0.48, 0.80)	0.0002	
No	39/ 106 (36.8)	NE (31.3, NE)	20/ 51 (39.2)	27.5 (19.2, 38.4)	0.60 (0.35, 1.03)	0.0623	
Prior Chemotherapy							0.2639
Yes	90/ 213 (42.3)	33.0 (22.3, NE)	64/ 109 (58.7)	16.6 (11.1, 26.6)	0.55 (0.40, 0.76)	0.0003	
No	103/ 231 (44.6)	35.9 (27.9, 38.9)	54/ 113 (47.8)	22.1 (16.6, 27.7)	0.68 (0.49, 0.95)	0.0217	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6194
Aromatase-Inhibitor	36/ 91 (39.6)	41.5 (19.7, NE)	18/ 45 (40.0)	30.1 (11.1, NE)	0.78 (0.44, 1.37)	0.3855	
Anti-estrogen	71/ 155 (45.8)	27.7 (22.0, 38.8)	45/ 75 (60.0)	16.3 (11.0, 24.6)	0.52 (0.36, 0.76)	0.0006	
Other	3/ 4 (75.0)	19.5 (2.8, NE)	4/ 6 (66.7)	11.0 (8.1, 19.2)	0.40 (0.07, 2.34)	0.2970	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (Investigator) - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.2866
Visceral	138/ 217 (63.6)	19.2 (14.4, 23.7)	83/ 111 (74.8)	12.9 (8.8, 16.4)	0.63 (0.48, 0.83)	0.0008	
Non-Visceral	107/ 227 (47.1)	33.4 (27.6, NE)	77/ 111 (69.4)	16.8 (13.7, 23.5)	0.49 (0.37, 0.66)	<.0001	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2605
De Novo Metastatic	84/ 148 (56.8)	27.7 (21.9, 30.6)	50/ 74 (67.6)	22.0 (13.9, 27.4)	0.69 (0.48, 0.97)	0.0351	
<= 12 Months	56/ 89 (62.9)	16.8 (13.9, 27.3)	37/ 44 (84.1)	11.0 (5.6, 14.5)	0.47 (0.31, 0.72)	0.0003	
> 12 Months	105/ 207 (50.7)	27.9 (23.9, 38.6)	73/ 104 (70.2)	13.8 (8.8, 17.1)	0.52 (0.39, 0.71)	<.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6863
Prior Hormonal Therapy	145/ 253 (57.3)	23.9 (19.2, 27.6)	91/ 127 (71.7)	11.3 (8.4, 16.3)	0.55 (0.43, 0.72)	<.0001	
No Prior Hormonal Therapy	100/ 191 (52.4)	30.3 (24.9, 35.9)	69/ 95 (72.6)	21.9 (13.9, 27.4)	0.57 (0.42, 0.77)	0.0002	
Age							0.7182
<65 years	159/ 263 (60.5)	23.2 (19.3, 27.6)	111/ 141 (78.7)	13.7 (11.0, 16.6)	0.55 (0.43, 0.70)	<.0001	
>=65 years	86/ 181 (47.5)	30.6 (27.6, NE)	49/ 81 (60.5)	19.1 (11.0, 30.4)	0.60 (0.42, 0.86)	0.0045	
Region							0.8558
North America	90/ 168 (53.6)	25.4 (17.5, 31.3)	71/ 99 (71.7)	13.7 (8.4, 19.3)	0.54 (0.40, 0.74)	<.0001	
Europe	119/ 212 (56.1)	27.6 (23.0, 32.4)	69/ 95 (72.6)	16.6 (11.3, 21.9)	0.59 (0.44, 0.79)	0.0004	
Asia Pacific	36/ 64 (56.3)	25.7 (19.4, NE)	20/ 28 (71.4)	13.9 (7.4, 22.0)	0.59 (0.34, 1.02)	0.0561	
Race							0.9877
White	191/ 344 (55.5)	27.5 (21.9, 30.4)	124/ 172 (72.1)	14.5 (11.1, 18.2)	0.56 (0.45, 0.70)	<.0001	
Asian	36/ 65 (55.4)	25.7 (19.2, NE)	21/ 30 (70.0)	13.9 (7.4, 22.0)	0.55 (0.32, 0.95)	0.0309	
Black	4/ 8 (50.0)	16.8 (5.3, NE)	3/ 3 (100.0)	13.8 (11.0, 30.7)	0.56 (0.12, 2.52)	0.4517	
Other	14/ 27 (51.9)	27.9 (11.4, NE)	12/ 17 (70.6)	18.5 (8.1, 32.2)	0.62 (0.29, 1.35)	0.2232	
ECOG Performance Status							0.2566
0	133/ 257 (51.8)	27.9 (24.9, 36.2)	67/ 102 (65.7)	19.3 (14.5, 24.9)	0.65 (0.48, 0.87)	0.0035	
1/2	112/ 187 (59.9)	22.2 (16.6, 27.7)	93/ 120 (77.5)	11.8 (8.3, 16.5)	0.51 (0.39, 0.68)	<.0001	
Bone-only disease at baseline							0.0801
Yes	49/ 103 (47.6)	36.2 (27.6, NE)	35/ 48 (72.9)	11.2 (8.2, 22.0)	0.41 (0.26, 0.63)	<.0001	
No	196/ 341 (57.5)	24.2 (19.4, 27.7)	125/ 174 (71.8)	14.5 (12.9, 18.5)	0.62 (0.49, 0.78)	<.0001	
Number of disease sites							0.7203
1	71/ 138 (51.4)	30.4 (24.8, NE)	48/ 66 (72.7)	16.5 (11.0, 22.1)	0.52 (0.36, 0.75)	0.0004	
2	56/ 117 (47.9)	28.1 (19.4, NE)	32/ 52 (61.5)	16.3 (11.0, 27.4)	0.57 (0.37, 0.89)	0.0116	
>=3	118/ 189 (62.4)	23.7 (19.2, 27.6)	80/ 104 (76.9)	13.8 (8.8, 17.0)	0.61 (0.46, 0.82)	0.0007	
Measureable Disease							0.0487
Yes	196/ 338 (58.0)	23.7 (19.3, 27.6)	123/ 171 (71.9)	14.5 (12.3, 18.5)	0.63 (0.50, 0.79)	<.0001	
No	49/ 106 (46.2)	36.2 (27.6, NE)	37/ 51 (72.5)	16.5 (8.3, 19.6)	0.39 (0.25, 0.60)	<.0001	
Prior Chemotherapy							0.4766
Yes	118/ 213 (55.4)	24.8 (19.3, 27.9)	81/ 109 (74.3)	12.9 (9.6, 16.5)	0.53 (0.40, 0.71)	<.0001	
No	127/ 231 (55.0)	27.9 (23.2, 33.4)	79/ 113 (69.9)	18.5 (13.6, 24.8)	0.59 (0.45, 0.79)	0.0003	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3655
Aromatase-Inhibitor	48/ 91 (52.7)	27.5 (12.9, NE)	32/ 45 (71.1)	10.9 (5.4, 13.8)	0.52 (0.33, 0.82)	0.0045	
Anti-estrogen	93/ 155 (60.0)	22.2 (16.6, 27.6)	53/ 75 (70.7)	12.9 (11.0, 16.6)	0.59 (0.42, 0.82)	0.0018	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (13.9, NE)	6/ 6 (100.0)	9.0 (2.8, 19.2)	0.10 (0.01, 0.85)	0.0119	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.13.2: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (BICR) - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=169) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=169) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.4729
Mainland Chinese	87/ 141 (61.7)	21.6 (16.6, 30.3)	79/ 144 (54.9)	16.6 (13.8, 24.8)	0.89 (0.65, 1.20)	0.4398	
Other	15/ 28 (53.6)	22.1 (11.0, NE)	17/ 27 (63.0)	13.8 (5.7, 27.8)	0.70 (0.35, 1.40)	0.3124	
Disease Site [Stratification]							0.9303
Visceral	57/ 94 (60.6)	15.9 (11.1, 30.3)	55/ 96 (57.3)	14.2 (11.1, 24.8)	0.88 (0.61, 1.28)	0.5041	
Non-Visceral	45/ 75 (60.0)	22.2 (19.3, 33.2)	41/ 75 (54.7)	16.6 (11.3, 27.8)	0.84 (0.55, 1.28)	0.4092	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.5488
De Novo Metastatic	19/ 34 (55.9)	33.2 (16.6, 44.2)	19/ 32 (59.4)	20.5 (8.5, 41.3)	0.64 (0.34, 1.21)	0.1627	
<= 12 Months	38/ 55 (69.1)	13.6 (8.3, 19.6)	29/ 54 (53.7)	13.9 (8.4, 16.9)	1.02 (0.63, 1.66)	0.9372	
> 12 Months	45/ 80 (56.3)	22.1 (16.5, 33.1)	48/ 85 (56.5)	16.6 (11.3, 33.2)	0.83 (0.55, 1.25)	0.3769	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5494
Prior Hormonal Therapy	62/ 102 (60.8)	19.3 (13.9, 27.7)	56/ 104 (53.8)	16.4 (11.2, 24.9)	0.92 (0.64, 1.32)	0.6485	
No Prior Hormonal Therapy	40/ 67 (59.7)	22.6 (16.6, 38.6)	40/ 67 (59.7)	16.6 (11.1, 27.7)	0.76 (0.49, 1.18)	0.2132	
Age							0.9140
<65 years	96/ 155 (61.9)	21.5 (16.5, 27.8)	82/ 147 (55.8)	14.0 (11.1, 16.9)	0.82 (0.61, 1.10)	0.1896	
>=65 years	6/ 14 (42.9)	41.4 (3.3, NE)	14/ 24 (58.3)	41.3 (13.9, NE)	0.80 (0.30, 2.09)	0.6439	
ECOG Performance Status							0.5953
0	44/ 84 (52.4)	27.8 (16.5, 39.1)	46/ 81 (56.8)	16.4 (11.2, 27.7)	0.79 (0.52, 1.20)	0.2776	
1/2	58/ 85 (68.2)	19.3 (13.8, 22.2)	50/ 90 (55.6)	16.6 (11.1, 22.2)	0.90 (0.62, 1.32)	0.5982	
Bone-only disease at baseline							0.7083
Yes	13/ 26 (50.0)	33.1 (16.6, NE)	14/ 31 (45.2)	20.5 (11.3, NE)	0.66 (0.31, 1.42)	0.2888	
No	89/ 143 (62.2)	19.5 (13.9, 27.7)	82/ 140 (58.6)	14.1 (11.1, 22.2)	0.88 (0.65, 1.19)	0.4163	
Number of disease sites							0.6673
1	26/ 52 (50.0)	30.5 (19.6, NE)	24/ 50 (48.0)	20.5 (13.8, NE)	0.79 (0.46, 1.39)	0.4171	
2	22/ 35 (62.9)	22.1 (8.4, 33.2)	20/ 38 (52.6)	16.4 (11.1, 27.7)	1.08 (0.59, 1.98)	0.8129	
>=3	54/ 82 (65.9)	14.6 (11.1, 27.7)	52/ 83 (62.7)	13.9 (11.0, 19.3)	0.79 (0.54, 1.16)	0.2255	
Measureable Disease							0.7922
Yes	90/ 145 (62.1)	19.6 (14.0, 27.8)	82/ 142 (57.7)	14.1 (11.1, 22.2)	0.87 (0.65, 1.18)	0.3708	
No	12/ 24 (50.0)	30.5 (16.6, NE)	14/ 29 (48.3)	16.9 (11.3, NE)	0.72 (0.33, 1.56)	0.4030	
Prior Chemotherapy							0.2611
Yes	79/ 126 (62.7)	19.5 (14.0, 22.2)	72/ 129 (55.8)	16.4 (11.3, 22.2)	0.95 (0.69, 1.31)	0.7492	
No	23/ 43 (53.5)	33.2 (16.6, 44.2)	24/ 42 (57.1)	19.4 (8.5, 35.9)	0.66 (0.37, 1.17)	0.1469	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3444
Aromatase-Inhibitor	11/ 22 (50.0)	30.4 (16.6, NE)	11/ 20 (55.0)	14.0 (7.3, NE)	0.68 (0.29, 1.59)	0.3736	
Anti-estrogen	51/ 80 (63.8)	16.5 (11.3, 22.1)	48/ 89 (53.9)	16.6 (11.2, 24.8)	1.03 (0.69, 1.53)	0.8762	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

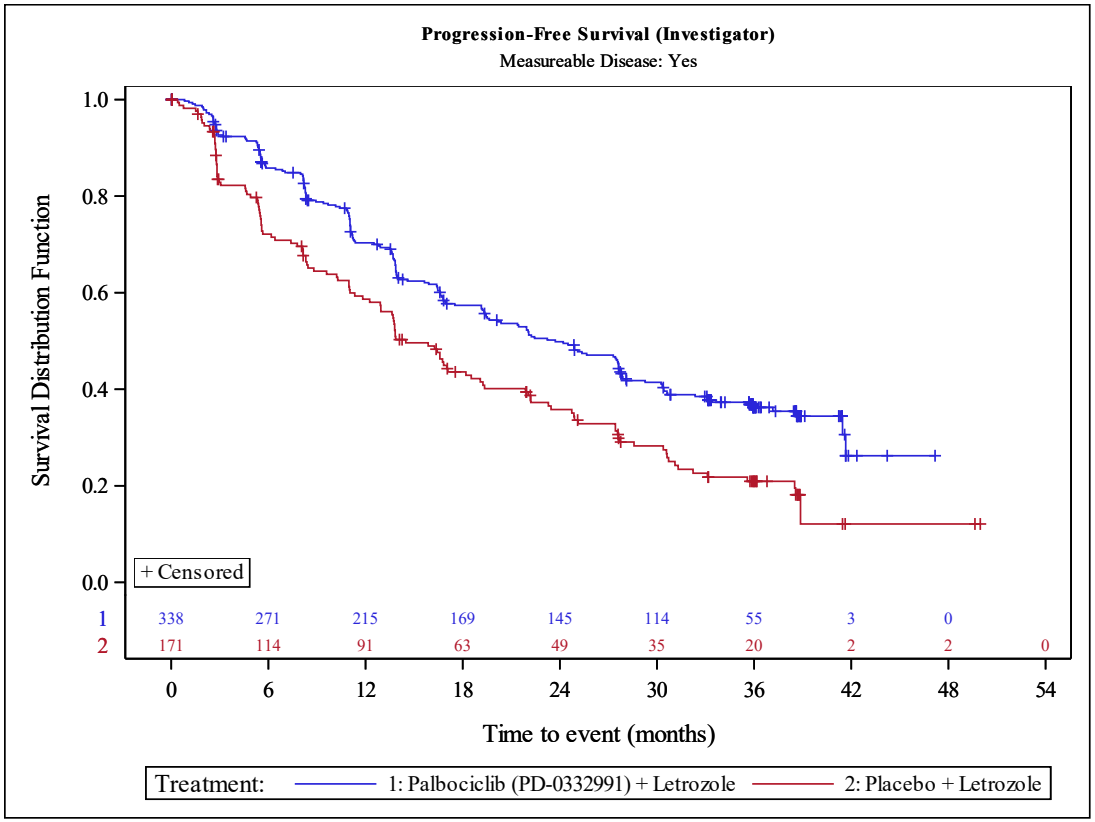
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (Investigator) - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=169) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=169) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.5624
Mainland Chinese	96/ 141 (68.1)	21.5 (16.6, 24.9)	121/ 144 (84.0)	13.9 (11.7, 16.6)	0.65 (0.50, 0.85)	0.0017	
Other	20/ 28 (71.4)	20.6 (8.1, 33.0)	21/ 27 (77.8)	13.8 (8.3, 22.3)	0.81 (0.44, 1.49)	0.4956	
Disease Site [Stratification]							0.6011
Visceral	59/ 94 (62.8)	15.9 (11.1, 25.1)	79/ 96 (82.3)	13.9 (11.0, 16.7)	0.66 (0.47, 0.92)	0.0149	
Non-Visceral	57/ 75 (76.0)	22.1 (19.2, 25.1)	63/ 75 (84.0)	13.9 (13.7, 19.4)	0.70 (0.49, 1.00)	0.0501	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4241
De Novo Metastatic	22/ 34 (64.7)	30.2 (19.5, 44.3)	26/ 32 (81.3)	14.1 (8.7, 22.3)	0.54 (0.30, 0.96)	0.0315	
<= 12 Months	45/ 55 (81.8)	11.1 (8.1, 14.8)	45/ 54 (83.3)	11.0 (8.2, 14.1)	0.84 (0.56, 1.28)	0.4271	
> 12 Months	49/ 80 (61.3)	22.2 (18.6, 25.1)	71/ 85 (83.5)	16.1 (13.8, 18.8)	0.61 (0.42, 0.88)	0.0077	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9267
Prior Hormonal Therapy	71/ 102 (69.6)	19.3 (13.7, 24.9)	88/ 104 (84.6)	13.8 (10.7, 14.1)	0.68 (0.49, 0.93)	0.0142	
No Prior Hormonal Therapy	45/ 67 (67.2)	22.4 (16.6, 30.4)	54/ 67 (80.6)	16.7 (13.8, 19.5)	0.67 (0.45, 0.99)	0.0437	
Age							0.0571
<65 years	105/ 155 (67.7)	19.5 (16.6, 24.9)	124/ 147 (84.4)	13.9 (11.2, 16.1)	0.60 (0.46, 0.78)	0.0001	
>=65 years	11/ 14 (78.6)	24.9 (5.5, 30.4)	18/ 24 (75.0)	19.4 (11.3, 41.7)	1.25 (0.59, 2.66)	0.5738	
ECOG Performance Status							0.6350
0	50/ 84 (59.5)	25.1 (16.6, 33.0)	67/ 81 (82.7)	14.2 (13.8, 22.2)	0.62 (0.43, 0.90)	0.0114	
1/2	66/ 85 (77.6)	17.1 (13.8, 22.4)	75/ 90 (83.3)	13.8 (11.0, 16.6)	0.71 (0.51, 1.00)	0.0463	
Bone-only disease at baseline							0.8857
Yes	18/ 26 (69.2)	25.1 (14.2, 39.3)	26/ 31 (83.9)	14.1 (11.1, 25.8)	0.61 (0.33, 1.11)	0.1023	
No	98/ 143 (68.5)	19.7 (14.0, 24.7)	116/ 140 (82.9)	13.9 (11.3, 16.6)	0.68 (0.52, 0.89)	0.0048	
Number of disease sites							0.8631
1	34/ 52 (65.4)	25.1 (19.2, 33.1)	37/ 50 (74.0)	16.7 (13.9, 25.1)	0.74 (0.47, 1.18)	0.2096	
2	23/ 35 (65.7)	22.1 (8.5, 33.2)	34/ 38 (89.5)	13.9 (8.3, 21.9)	0.67 (0.40, 1.14)	0.1375	
>=3	59/ 82 (72.0)	17.0 (11.1, 24.7)	71/ 83 (85.5)	12.3 (8.7, 14.2)	0.63 (0.45, 0.90)	0.0100	
Measureable Disease							0.8693
Yes	100/ 145 (69.0)	19.7 (14.8, 24.9)	118/ 142 (83.1)	13.9 (11.2, 16.6)	0.67 (0.51, 0.87)	0.0029	
No	16/ 24 (66.7)	25.1 (14.2, 33.1)	24/ 29 (82.8)	16.6 (11.1, 25.8)	0.69 (0.36, 1.29)	0.2439	
Prior Chemotherapy							0.2790
Yes	89/ 126 (70.6)	18.6 (13.7, 22.3)	107/ 129 (82.9)	13.9 (13.7, 16.6)	0.73 (0.55, 0.97)	0.0312	
No	27/ 43 (62.8)	30.2 (19.5, 34.5)	35/ 42 (83.3)	13.8 (8.5, 19.5)	0.53 (0.32, 0.88)	0.0126	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6550
Aromatase-Inhibitor	15/ 22 (68.2)	25.1 (13.8, 55.4)	16/ 20 (80.0)	13.9 (5.7, 25.1)	0.60 (0.29, 1.24)	0.1627	
Anti-estrogen	55/ 80 (68.8)	14.8 (11.1, 23.5)	76/ 89 (85.4)	13.9 (10.7, 16.1)	0.72 (0.51, 1.03)	0.0694	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

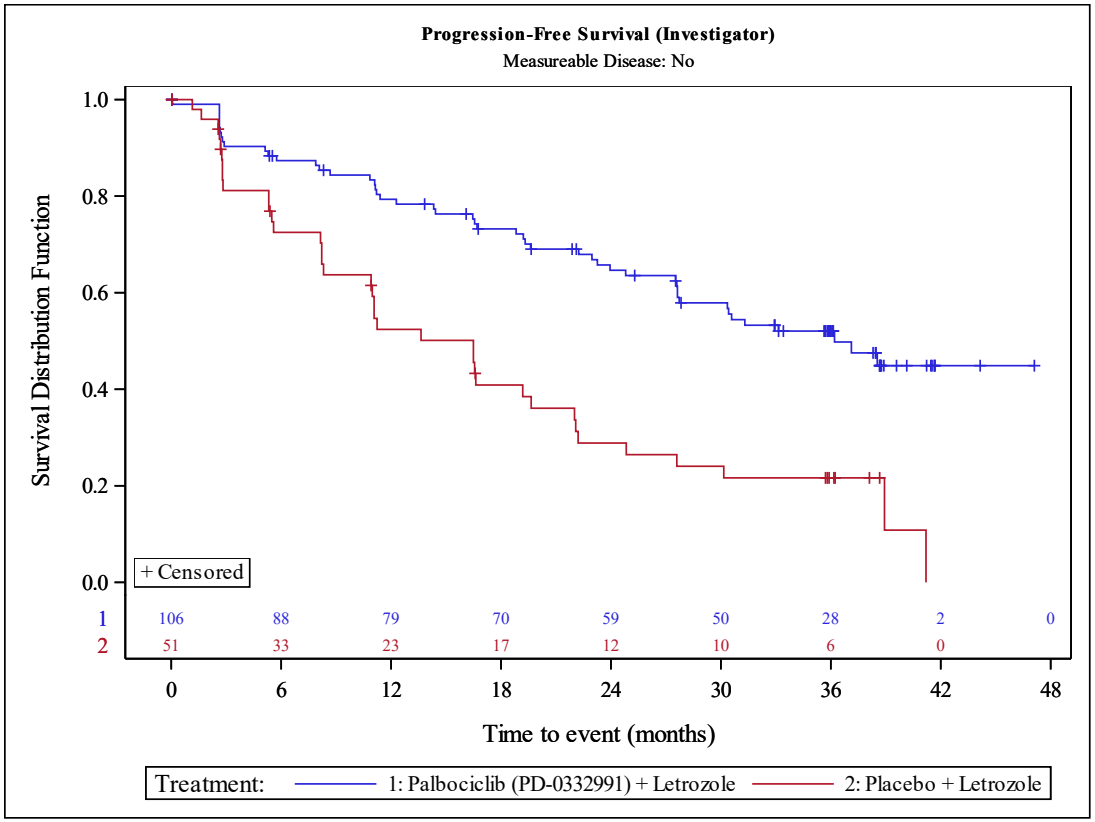
Anhang 4-G 1.13.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.14: Subgruppenergebnisse Zeit bis zu ersten nachfolgenden Chemotherapie

Anhang 4-G 1.14.1: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Time to Onset of First Chemotherapy - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.7314
Visceral	165/ 217 (76.0)	31.6 (25.1, 38.3)	90/ 111 (81.1)	24.7 (17.0, 31.3)	0.76 (0.59, 0.99)	0.0385	
Non-Visceral	150/ 227 (66.1)	45.7 (37.1, 56.4)	86/ 111 (77.5)	33.7 (28.7, 42.3)	0.70 (0.53, 0.91)	0.0075	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.0736
De Novo Metastatic	107/ 148 (72.3)	36.6 (30.6, 41.1)	54/ 74 (73.0)	36.2 (26.8, 57.9)	0.97 (0.70, 1.35)	0.8525	
<= 12 Months	72/ 89 (80.9)	25.5 (19.7, 36.8)	36/ 44 (81.8)	20.1 (13.7, 29.9)	0.69 (0.46, 1.05)	0.0789	
> 12 Months	136/ 207 (65.7)	47.1 (37.9, 56.6)	86/ 104 (82.7)	29.9 (20.5, 36.2)	0.59 (0.45, 0.77)	0.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.2648
Prior Hormonal Therapy	186/ 253 (73.5)	34.7 (28.1, 42.2)	107/ 127 (84.3)	25.6 (18.5, 30.2)	0.66 (0.52, 0.84)	0.0007	
No Prior Hormonal Therapy	129/ 191 (67.5)	38.8 (36.1, 50.1)	69/ 95 (72.6)	34.8 (26.8, 43.4)	0.82 (0.61, 1.10)	0.1785	
Age							0.8211
<65 years	194/ 263 (73.8)	33.8 (28.0, 38.2)	115/ 141 (81.6)	28.9 (23.6, 34.2)	0.75 (0.60, 0.95)	0.0166	
>=65 years	121/ 181 (66.9)	44.5 (38.1, 56.6)	61/ 81 (75.3)	31.3 (20.1, 38.2)	0.71 (0.52, 0.97)	0.0308	
Region							0.7417
North America	111/ 168 (66.1)	37.9 (28.1, 47.9)	76/ 99 (76.8)	28.9 (21.5, 36.0)	0.69 (0.51, 0.92)	0.0122	
Europe	158/ 212 (74.5)	35.8 (31.6, 43.2)	79/ 95 (83.2)	29.5 (21.5, 38.3)	0.77 (0.59, 1.01)	0.0544	
Asia Pacific	46/ 64 (71.9)	44.5 (34.0, 56.7)	21/ 28 (75.0)	30.2 (17.8, 38.2)	0.75 (0.45, 1.26)	0.2710	
Race							0.9929
White	249/ 344 (72.4)	36.1 (31.2, 41.2)	137/ 172 (79.7)	28.9 (23.5, 33.7)	0.74 (0.60, 0.92)	0.0056	
Asian	42/ 65 (64.6)	48.4 (34.0, 72.4)	22/ 30 (73.3)	34.2 (17.8, 38.2)	0.70 (0.41, 1.17)	0.1692	
Black	5/ 8 (62.5)	39.2 (5.6, 47.0)	3/ 3 (100.0)	21.0 (18.1, 40.5)	0.54 (0.12, 2.47)	0.4223	
Other	19/ 27 (70.4)	38.8 (27.2, 51.0)	14/ 17 (82.4)	32.2 (13.8, 75.5)	0.75 (0.38, 1.50)	0.4188	
ECOG Performance Status							0.1430
0	179/ 257 (69.6)	38.2 (34.0, 47.3)	75/ 102 (73.5)	37.5 (31.3, 54.4)	0.85 (0.65, 1.12)	0.2497	
1/2	136/ 187 (72.7)	37.5 (30.4, 46.8)	101/ 120 (84.2)	23.3 (19.1, 28.7)	0.66 (0.51, 0.85)	0.0013	
Bone-only disease at baseline							0.3794
Yes	73/ 103 (70.9)	39.7 (33.8, 51.0)	40/ 48 (83.3)	30.1 (21.5, 42.3)	0.60 (0.41, 0.89)	0.0098	
No	242/ 341 (71.0)	37.1 (31.2, 42.2)	136/ 174 (78.2)	28.9 (23.3, 35.3)	0.77 (0.62, 0.95)	0.0133	
Number of disease sites							0.7613
1	96/ 138 (69.6)	39.5 (32.7, 49.4)	54/ 66 (81.8)	30.1 (21.5, 41.2)	0.70 (0.50, 0.98)	0.0382	
2	77/ 117 (65.8)	47.3 (32.7, 71.1)	35/ 52 (67.3)	28.7 (20.5, 39.3)	0.71 (0.47, 1.06)	0.0939	
>=3	142/ 189 (75.1)	35.0 (28.7, 38.6)	87/ 104 (83.7)	25.8 (20.1, 36.0)	0.80 (0.61, 1.05)	0.1058	
Measureable Disease							0.3635
Yes	240/ 338 (71.0)	37.1 (31.2, 42.1)	133/ 171 (77.8)	29.5 (23.3, 35.3)	0.77 (0.62, 0.95)	0.0159	
No	75/ 106 (70.8)	39.7 (33.8, 53.0)	43/ 51 (84.3)	29.9 (21.5, 41.2)	0.60 (0.41, 0.88)	0.0083	
Prior Chemotherapy							0.3338
Yes	155/ 213 (72.8)	34.7 (26.4, 41.2)	92/ 109 (84.4)	24.9 (18.8, 30.7)	0.67 (0.52, 0.87)	0.0023	
No	160/ 231 (69.3)	40.1 (36.1, 48.8)	84/ 113 (74.3)	32.7 (26.8, 40.5)	0.79 (0.61, 1.03)	0.0820	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6924
Aromatase-Inhibitor	66/ 91 (72.5)	35.8 (26.9, 49.9)	38/ 45 (84.4)	24.9 (14.0, 38.0)	0.67 (0.45, 1.00)	0.0469	
Anti-estrogen	116/ 155 (74.8)	32.7 (25.8, 42.1)	63/ 75 (84.0)	25.6 (16.8, 30.7)	0.68 (0.50, 0.93)	0.0145	
Other	3/ 4 (75.0)	57.0 (19.7, NE)	5/ 6 (83.3)	20.1 (15.1, 36.1)	0.33 (0.06, 1.74)	0.1721	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.14.2: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Onset of First Chemotherapy - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=169) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=169) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.5384
Mainland Chinese	90/ 141 (63.8)	30.9 (24.6, 39.9)	105/ 144 (72.9)	23.0 (18.0, 27.9)	0.76 (0.57, 1.01)	0.0532	
Other	15/ 28 (53.6)	35.9 (12.3, NE)	20/ 27 (74.1)	21.0 (8.8, 33.2)	0.61 (0.31, 1.20)	0.1513	
Disease Site [Stratification]							0.7190
Visceral	59/ 94 (62.8)	30.9 (19.6, 43.5)	73/ 96 (76.0)	19.3 (16.0, 26.6)	0.72 (0.51, 1.01)	0.0588	
Non-Visceral	46/ 75 (61.3)	30.9 (25.5, 39.9)	52/ 75 (69.3)	25.8 (19.3, 33.2)	0.77 (0.52, 1.15)	0.2005	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.9028
De Novo Metastatic	20/ 34 (58.8)	40.0 (27.9, NE)	18/ 32 (56.3)	29.4 (17.1, NE)	0.76 (0.40, 1.45)	0.4047	
<= 12 Months	42/ 55 (76.4)	20.8 (14.1, 25.5)	46/ 54 (85.2)	13.5 (8.8, 22.0)	0.76 (0.50, 1.15)	0.1917	
> 12 Months	43/ 80 (53.8)	42.9 (27.6, NE)	61/ 85 (71.8)	26.1 (19.3, 33.8)	0.68 (0.46, 1.00)	0.0488	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.8409
Prior Hormonal Therapy	67/ 102 (65.7)	25.5 (20.8, 37.7)	81/ 104 (77.9)	19.3 (15.3, 24.1)	0.72 (0.52, 1.00)	0.0483	
No Prior Hormonal Therapy	38/ 67 (56.7)	37.0 (27.6, NE)	44/ 67 (65.7)	26.8 (20.4, 36.3)	0.75 (0.49, 1.16)	0.2022	
Age							0.2947
<65 years	96/ 155 (61.9)	30.9 (24.0, 39.9)	110/ 147 (74.8)	20.4 (17.0, 25.8)	0.68 (0.52, 0.90)	0.0063	
>=65 years	9/ 14 (64.3)	34.0 (8.3, 59.6)	15/ 24 (62.5)	33.0 (21.2, NE)	1.06 (0.46, 2.43)	0.8894	
ECOG Performance Status							0.9313
0	47/ 84 (56.0)	35.9 (24.7, 50.6)	57/ 81 (70.4)	25.6 (21.0, 32.9)	0.72 (0.49, 1.06)	0.0944	
1/2	58/ 85 (68.2)	27.9 (20.4, 39.2)	68/ 90 (75.6)	18.0 (15.3, 25.8)	0.74 (0.52, 1.05)	0.0944	
Bone-only disease at baseline							0.8837
Yes	15/ 26 (57.7)	31.0 (20.4, NE)	21/ 31 (67.7)	23.0 (11.8, 37.7)	0.69 (0.35, 1.34)	0.2673	
No	90/ 143 (62.9)	32.3 (24.0, 40.0)	104/ 140 (74.3)	22.4 (17.5, 26.8)	0.74 (0.56, 0.98)	0.0369	
Number of disease sites							0.6445
1	29/ 52 (55.8)	31.0 (22.7, NE)	30/ 50 (60.0)	28.3 (19.1, NE)	0.88 (0.53, 1.46)	0.6183	
2	20/ 35 (57.1)	40.0 (19.7, NE)	27/ 38 (71.1)	27.3 (11.9, 37.4)	0.70 (0.39, 1.26)	0.2332	
>=3	56/ 82 (68.3)	27.2 (18.0, 37.0)	68/ 83 (81.9)	18.1 (14.5, 23.6)	0.65 (0.46, 0.93)	0.0186	
Measureable Disease							0.7100
Yes	90/ 145 (62.1)	32.3 (24.0, 40.0)	106/ 142 (74.6)	21.9 (17.2, 26.8)	0.72 (0.54, 0.95)	0.0214	
No	15/ 24 (62.5)	31.0 (20.4, 52.5)	19/ 29 (65.5)	25.8 (15.1, 37.7)	0.81 (0.41, 1.60)	0.5507	
Prior Chemotherapy							0.4670
Yes	81/ 126 (64.3)	27.6 (21.5, 34.0)	98/ 129 (76.0)	22.0 (17.2, 26.6)	0.79 (0.59, 1.05)	0.1061	
No	24/ 43 (55.8)	41.0 (30.6, NE)	27/ 42 (64.3)	24.5 (17.1, 39.0)	0.60 (0.35, 1.05)	0.0727	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2981
Aromatase-Inhibitor	11/ 22 (50.0)	43.5 (23.7, NE)	15/ 20 (75.0)	23.4 (9.6, 44.9)	0.53 (0.24, 1.17)	0.1092	
Anti-estrogen	56/ 80 (70.4)	22.7 (19.6, 32.3)	68/ 89 (76.4)	19.7 (15.3, 27.9)	0.85 (0.60, 1.21)	0.3597	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.15: Subgruppenergebnisse Symptomatik anhand der EQ-5D VAS

Anhang 4-G 1.15.1: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for EQ-5D VAS - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=437) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=218) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
EQ-5D VAS	Disease Site [Stratification]													0.2813
	Visceral	215	71.2 (20.81)	215	3.13 (0.90)	108	73.0 (20.08)	108	2.28 (1.31)	0.85 (-2.27, 3.96)	0.5936	0.06 (-0.17, 0.29)	0.5907	
	Non-Visceral	217	71.4 (21.55)	216	1.02 (0.87)	108	71.7 (19.65)	108	2.56 (1.28)	-1.54 (-4.57, 1.49)	0.3191	-0.12 (-0.35, 0.11)	0.3155	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.7772
	De Novo Metastatic	144	72.7 (21.91)	144	3.19 (0.94)	72	72.5 (17.52)	72	3.80 (1.35)	-0.61 (-3.84, 2.61)	0.7082	-0.05 (-0.34, 0.23)	0.7083	
	<= 12 Months	88	71.0 (18.99)	88	2.37 (1.42)	44	71.3 (19.88)	44	1.02 (2.18)	1.34 (-3.75, 6.44)	0.6049	0.10 (-0.26, 0.46)	0.5974	
	> 12 Months	200	70.5 (21.57)	199	0.97 (1.00)	100	72.7 (21.49)	100	1.73 (1.46)	-0.76 (-4.24, 2.72)	0.6685	-0.05 (-0.29, 0.19)	0.6661	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.4888
	Prior Hormonal Therapy	246	69.8 (21.17)	245	1.11 (0.92)	124	71.2 (21.81)	124	2.20 (1.36)	-1.09 (-4.30, 2.11)	0.5040	-0.07 (-0.29, 0.14)	0.4981	
	No Prior Hormonal Therapy	186	73.4 (21.04)	186	3.12 (0.84)	92	73.9 (16.80)	92	2.69 (1.22)	0.44 (-2.47, 3.35)	0.7689	0.04 (-0.21, 0.29)	0.7682	
	Age													0.1508
	<65 years	257	72.9 (20.80)	257	2.46 (0.81)	138	74.1 (18.62)	138	1.52 (1.15)	0.94 (-1.82, 3.70)	0.5049	0.07 (-0.14, 0.28)	0.5015	
	>=65 years	175	69.0 (21.53)	174	1.23 (1.02)	78	69.2 (21.58)	78	3.65 (1.57)	-2.42 (-6.07, 1.24)	0.1949	-0.18 (-0.45, 0.09)	0.1932	
	Region													0.8991
	North America	164	71.6 (21.34)	163	4.15 (0.96)	97	71.3 (21.11)	97	4.65 (1.31)	-0.50 (-3.69, 2.68)	0.7567	-0.04 (-0.29, 0.21)	0.7544	
	Europe	204	70.0 (21.53)	204	1.06 (0.97)	91	73.2 (17.52)	91	0.98 (1.48)	0.08 (-3.40, 3.55)	0.9652	0.01 (-0.24, 0.25)	0.9650	
	Asia Pacific	64	74.9 (19.35)	64	-0.58 (1.57)	28	73.1 (22.73)	28	0.88 (2.41)	-1.46 (-7.09, 4.17)	0.6111	-0.11 (-0.56, 0.33)	0.6133	
	Race													0.7646
	White	332	71.2 (21.22)	331	2.31 (0.72)	166	72.4 (19.55)	166	2.93 (1.06)	-0.62 (-3.13, 1.90)	0.6308	-0.05 (-0.23, 0.14)	0.6268	
	Asian	65	71.7 (21.67)	65	-0.27 (1.77)	30	71.6 (24.17)	30	0.74 (2.67)	-1.01 (-7.28, 5.26)	0.7519	-0.07 (-0.50, 0.36)	0.7519	
	Black	8	75.5 (28.37)	8	3.60 (3.31)	3	81.7 (7.64)	3	8.70 (5.04)	-5.10 (-17.07, 6.87)	0.3999	-0.50 (-1.86, 0.85)	0.4644	
	Other	27	71.1 (17.75)	27	1.86 (2.06)	17	71.8 (16.15)	17	-0.06 (2.59)	1.92 (-4.58, 8.43)	0.5612	0.18 (-0.43, 0.78)	0.5690	
	ECOG Performance Status													0.8281
	0	247	73.3 (22.36)	246	0.71 (0.85)	100	75.3 (19.45)	100	1.29 (1.35)	-0.58 (-3.71, 2.54)	0.7145	-0.04 (-0.28, 0.19)	0.7131	
	1/2	185	68.7 (19.20)	185	3.61 (0.96)	116	69.8 (19.89)	116	3.70 (1.26)	-0.10 (-3.20, 3.01)	0.9519	-0.01 (-0.24, 0.22)	0.9516	
	Bone-only disease at baseline													0.1788
	Yes	98	73.2 (19.08)	98	0.12 (1.26)	45	69.2 (23.25)	45	3.42 (2.00)	-3.29 (-7.93, 1.34)	0.1635	-0.26 (-0.61, 0.10)	0.1564	
	No	334	70.8 (21.73)	333	2.52 (0.73)	171	73.2 (18.82)	171	2.20 (1.04)	0.31 (-2.18, 2.81)	0.8051	0.02 (-0.16, 0.21)	0.8039	
	Number of disease sites													0.4076
	1	132	73.0 (19.53)	131	0.26 (1.11)	63	71.8 (21.69)	63	2.23 (1.67)	-1.97 (-5.90, 1.97)	0.3277	-0.15 (-0.45, 0.15)	0.3230	
	2	115	71.1 (20.85)	115	1.32 (1.35)	52	70.6 (19.93)	52	3.13 (2.09)	-1.81 (-6.68, 3.07)	0.4674	-0.12 (-0.45, 0.21)	0.4630	
	>=3	185	70.3 (22.48)	185	3.43 (0.92)	101	73.6 (18.66)	101	2.37 (1.27)	1.06 (-2.02, 4.14)	0.4987	0.08 (-0.16, 0.33)	0.4975	
	Measureable Disease													0.3038
	Yes	331	71.0 (21.64)	330	2.41 (0.73)	168	73.2 (18.86)	168	2.25 (1.05)	0.15 (-2.35, 2.65)	0.9053	0.01 (-0.17, 0.20)	0.9047	
	No	101	72.6 (19.59)	101	0.51 (1.27)	48	69.2 (22.87)	48	3.11 (1.98)	-2.60 (-7.20, 2.01)	0.2690	-0.20 (-0.54, 0.15)	0.2602	
	Prior Chemotherapy													0.4695
	Yes	207	69.6 (21.05)	206	0.33 (0.98)	107	73.7 (19.92)	107	1.37 (1.40)	-1.04 (-4.40, 2.32)	0.5441	-0.07 (-0.31, 0.16)	0.5404	
	No	225	73.0 (21.18)	225	3.61 (0.81)	109	71.0 (19.74)	109	3.03 (1.20)	0.58 (-2.25, 3.41)	0.6873	0.05 (-0.18, 0.28)	0.6846	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.1876
	Aromatase-Inhibitor	87	69.3 (19.84)	86	-1.50 (1.46)	44	69.4 (25.29)	44	3.43 (2.13)	-4.93 (-9.99, 0.13)	0.0564	-0.36 (-0.72, 0.01)	0.0565	
	Anti-estrogen	152	69.6 (22.26)	152	2.89 (1.18)	73	71.9 (20.02)	73	1.68 (1.79)	1.21 (-3.00, 5.41)	0.5733	0.08 (-0.20, 0.36)	0.5675	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for EQ-5D VAS - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=437)				Placebo + Letrozole (N=218)							
		Baseline				Baseline							
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value Interaction p-Value [3]
EQ-5D VAS	Other	4	76.5 (11.21)	4	-1.23 (5.17)	6	79.5 (15.15)	6	0.44 (4.74)	-1.67 (-15.67, 12.32)	0.8123	-0.14 (-1.40, 1.13)	0.8338

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=437) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=437) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.8588
Visceral	75/ 216 (34.7)	NE (NE, NE)	34/ 108 (31.5)	38.6 (24.4, NE)	0.97 (0.65, 1.45)	0.8881	
Non-Visceral	92/ 221 (41.6)	39.0 (26.1, NE)	42/ 110 (38.2)	31.3 (16.6, NE)	0.97 (0.67, 1.40)	0.8602	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.6662
De Novo Metastatic	50/ 146 (34.2)	NE (32.7, NE)	21/ 72 (29.2)	NE (31.3, NE)	1.11 (0.67, 1.85)	0.6943	
<= 12 Months	30/ 89 (33.7)	39.0 (39.0, NE)	15/ 44 (34.1)	38.6 (11.1, NE)	0.80 (0.43, 1.50)	0.4933	
> 12 Months	87/ 202 (43.1)	37.0 (17.6, NE)	40/ 102 (39.2)	27.5 (9.4, NE)	0.96 (0.66, 1.39)	0.8322	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9410
Prior Hormonal Therapy	101/ 249 (40.6)	39.0 (20.5, NE)	45/ 126 (35.7)	38.6 (16.5, NE)	0.99 (0.70, 1.41)	0.9574	
No Prior Hormonal Therapy	66/ 188 (35.1)	NE (32.7, NE)	31/ 92 (33.7)	NE (27.5, NE)	0.94 (0.61, 1.45)	0.7898	
Age							0.1780
<65 years	92/ 259 (35.5)	NE (39.0, NE)	51/ 138 (37.0)	37.2 (20.3, NE)	0.84 (0.59, 1.18)	0.3063	
>=65 years	75/ 178 (42.1)	37.0 (16.6, NE)	25/ 80 (31.3)	NE (24.1, NE)	1.21 (0.77, 1.90)	0.4081	
Region							0.9575
North America	65/ 166 (39.2)	39.0 (26.1, NE)	33/ 97 (34.0)	NE (24.4, NE)	1.01 (0.66, 1.54)	0.9706	
Europe	77/ 207 (37.2)	NE (35.2, NE)	33/ 93 (35.5)	31.3 (20.3, NE)	0.93 (0.62, 1.40)	0.7479	
Asia Pacific	25/ 64 (39.1)	NE (13.2, NE)	10/ 28 (35.7)	37.2 (8.3, 37.2)	0.98 (0.47, 2.05)	0.9562	
Race							0.7762
White	129/ 337 (38.3)	NE (35.2, NE)	56/ 168 (33.3)	NE (27.5, NE)	0.99 (0.73, 1.36)	0.9827	
Asian	23/ 65 (35.4)	NE (23.0, NE)	12/ 30 (40.0)	37.2 (7.5, 37.2)	0.74 (0.37, 1.50)	0.4048	
Black	4/ 8 (50.0)	18.4 (1.0, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (11.7, NE)	2.06 (0.23, 18.75)	0.5126	
Other	11/ 27 (40.7)	NE (5.6, NE)	7/ 17 (41.2)	24.1 (5.6, NE)	1.07 (0.41, 2.78)	0.8983	
ECOG Performance Status							0.5423
0	97/ 252 (38.5)	NE (26.1, NE)	39/ 101 (38.6)	37.2 (16.6, NE)	0.89 (0.61, 1.29)	0.5482	
1/2	70/ 185 (37.8)	NE (28.1, NE)	37/ 117 (31.6)	NE (24.4, NE)	1.05 (0.70, 1.57)	0.8025	
Bone-only disease at baseline							0.5722
Yes	45/ 100 (45.0)	37.0 (18.4, NE)	16/ 47 (34.0)	NE (8.3, NE)	1.12 (0.63, 1.99)	0.7083	
No	122/ 337 (36.2)	NE (31.1, NE)	60/ 171 (35.1)	37.2 (24.4, NE)	0.93 (0.68, 1.26)	0.6325	
Number of disease sites							0.3100
1	60/ 134 (44.8)	35.2 (16.6, NE)	24/ 65 (36.9)	27.5 (11.1, NE)	1.10 (0.68, 1.76)	0.7179	
2	51/ 116 (44.0)	26.1 (13.2, NE)	18/ 52 (34.6)	38.6 (16.5, NE)	1.20 (0.70, 2.06)	0.5035	
>=3	56/ 187 (29.9)	NE (NE, NE)	34/ 101 (33.7)	37.2 (24.4, NE)	0.76 (0.49, 1.16)	0.2062	
Measureable Disease							0.4955
Yes	120/ 334 (35.9)	NE (NE, NE)	59/ 168 (35.1)	37.2 (24.4, NE)	0.91 (0.67, 1.25)	0.5832	
No	47/ 103 (45.6)	37.0 (12.9, NE)	17/ 50 (34.0)	NE (9.4, NE)	1.16 (0.66, 2.03)	0.6101	
Prior Chemotherapy							0.7741
Yes	89/ 209 (42.6)	35.2 (16.1, NE)	41/ 108 (38.0)	38.6 (16.5, NE)	1.01 (0.70, 1.47)	0.9409	
No	78/ 228 (34.2)	NE (39.0, NE)	35/ 110 (31.8)	37.2 (24.1, NE)	0.93 (0.62, 1.38)	0.7145	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4848
Aromatase-Inhibitor	39/ 89 (43.8)	31.1 (9.5, NE)	15/ 45 (33.3)	24.4 (9.2, NE)	1.10 (0.60, 2.00)	0.7537	
Anti-estrogen	57/ 153 (37.3)	NE (20.5, NE)	27/ 74 (36.5)	38.6 (16.5, NE)	0.91 (0.57, 1.44)	0.6802	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (1.0, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (1.0, NE)	4.22 (0.37, 47.51)	0.2254	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=437) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=437) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.8759
Visceral	106/ 216 (49.1)	12.9 (6.9, NE)	49/ 108 (45.4)	25.8 (5.6, NE)	1.00 (0.71, 1.40)	0.9999	
Non-Visceral	121/ 221 (54.8)	13.2 (9.2, 25.3)	60/ 110 (54.5)	11.1 (5.7, 27.5)	0.91 (0.67, 1.25)	0.5724	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.5821
De Novo Metastatic	73/ 146 (50.0)	18.4 (6.0, NE)	33/ 72 (45.8)	24.9 (7.4, 37.2)	1.10 (0.73, 1.66)	0.6624	
<= 12 Months	46/ 89 (51.7)	11.3 (8.3, 35.0)	24/ 44 (54.5)	7.4 (1.9, NE)	0.77 (0.47, 1.26)	0.3078	
> 12 Months	108/ 202 (53.5)	12.9 (5.7, 34.8)	52/ 102 (51.0)	11.7 (4.1, NE)	0.96 (0.69, 1.33)	0.8026	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6282
Prior Hormonal Therapy	133/ 249 (53.4)	11.1 (5.6, 27.9)	66/ 126 (52.4)	8.2 (3.9, 38.6)	0.92 (0.69, 1.24)	0.6207	
No Prior Hormonal Therapy	94/ 188 (50.0)	18.7 (11.1, NE)	43/ 92 (46.7)	25.8 (7.4, 37.2)	1.01 (0.71, 1.45)	0.9543	
Age							0.5511
<65 years	132/ 259 (51.0)	17.4 (9.3, 32.7)	71/ 138 (51.4)	12.9 (5.6, 37.0)	0.90 (0.67, 1.20)	0.4790	
>=65 years	95/ 178 (53.4)	11.3 (6.0, 25.3)	38/ 80 (47.5)	9.2 (5.7, NE)	1.05 (0.72, 1.52)	0.8142	
Region							0.7796
North America	84/ 166 (50.6)	18.7 (7.5, 35.0)	50/ 97 (51.5)	11.7 (3.7, 38.6)	0.87 (0.61, 1.23)	0.4181	
Europe	104/ 207 (50.2)	16.6 (9.2, NE)	43/ 93 (46.2)	14.8 (7.4, NE)	1.04 (0.73, 1.48)	0.8343	
Asia Pacific	39/ 64 (60.9)	5.5 (3.7, 18.4)	16/ 28 (57.1)	8.3 (1.9, 37.2)	1.03 (0.57, 1.84)	0.9194	
Race							0.5265
White	170/ 337 (50.4)	18.7 (11.1, 34.8)	81/ 168 (48.2)	14.8 (7.4, 38.6)	0.95 (0.73, 1.23)	0.6937	
Asian	36/ 65 (55.4)	7.9 (3.9, 32.7)	18/ 30 (60.0)	7.5 (1.9, 37.2)	0.79 (0.45, 1.40)	0.4384	
Black	5/ 8 (62.5)	5.7 (1.0, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (11.7, NE)	4.62 (0.51, 41.85)	0.1395	
Other	16/ 27 (59.3)	7.4 (1.0, NE)	9/ 17 (52.9)	7.3 (1.9, NE)	1.26 (0.55, 2.85)	0.6047	
ECOG Performance Status							0.6270
0	134/ 252 (53.2)	13.2 (6.9, 27.9)	54/ 101 (53.5)	8.3 (3.9, 37.2)	0.89 (0.65, 1.22)	0.4877	
1/2	93/ 185 (50.3)	12.9 (7.4, NE)	55/ 117 (47.0)	17.5 (7.5, NE)	1.01 (0.72, 1.41)	0.9412	
Bone-only disease at baseline							0.7624
Yes	60/ 100 (60.0)	11.3 (4.2, 27.9)	25/ 47 (53.2)	9.4 (3.7, NE)	0.98 (0.61, 1.57)	0.9441	
No	167/ 337 (49.6)	13.2 (10.1, 37.6)	84/ 171 (49.1)	12.9 (7.4, 37.2)	0.94 (0.73, 1.23)	0.6743	
Number of disease sites							0.7064
1	77/ 134 (57.5)	12.8 (5.5, 27.9)	36/ 65 (55.4)	9.4 (3.7, 27.5)	0.92 (0.62, 1.37)	0.6959	
2	66/ 116 (56.9)	10.1 (4.6, 15.9)	26/ 52 (50.0)	9.2 (5.5, NE)	1.12 (0.71, 1.76)	0.6312	
>=3	84/ 187 (44.9)	34.8 (11.3, NE)	47/ 101 (46.5)	25.8 (7.4, NE)	0.87 (0.61, 1.25)	0.4609	
Measureable Disease							0.7724
Yes	165/ 334 (49.4)	15.8 (10.1, 37.6)	82/ 168 (48.8)	14.8 (7.4, 37.2)	0.94 (0.72, 1.23)	0.6821	
No	62/ 103 (60.2)	11.1 (3.9, 27.9)	27/ 50 (54.0)	9.4 (3.7, NE)	0.98 (0.62, 1.55)	0.9411	
Prior Chemotherapy							0.7389
Yes	110/ 209 (52.6)	11.3 (5.7, 28.6)	57/ 108 (52.8)	11.1 (3.7, 38.6)	0.94 (0.68, 1.29)	0.7044	
No	117/ 228 (51.3)	18.4 (10.6, 34.8)	52/ 110 (47.3)	24.9 (7.3, 37.2)	0.99 (0.71, 1.37)	0.9349	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3692
Aromatase-Inhibitor	50/ 89 (56.2)	5.6 (2.8, 35.0)	23/ 45 (51.1)	9.4 (2.6, NE)	0.99 (0.60, 1.62)	0.9843	
Anti-estrogen	77/ 153 (50.3)	12.8 (7.5, NE)	38/ 74 (51.4)	8.3 (3.7, NE)	0.88 (0.60, 1.30)	0.5397	
Other	3/ 4 (75.0)	1.0 (1.0, NE)	3/ 6 (50.0)	NE (1.0, NE)	2.77 (0.54, 14.17)	0.2196	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.15.2: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for EQ-5D VAS - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
EQ-5D VAS	Region/Ethnicity [Stratification]													0.7104
	Mainland Chinese	139	81.7 (14.14)	139	3.92 (0.92)	144	79.7 (17.47)	144	0.80 (0.95)	3.12 (0.53, 5.71)	0.0182	0.28 (0.05, 0.51)	0.0192	
	Other	27	72.5 (18.52)	27	0.24 (7.39)	27	79.7 (14.36)	27	1.16 (7.87)	-0.92 (-22.14, 20.30)	0.9322	-0.02 (-0.56, 0.51)	0.9331	
	Disease Site [Stratification]													0.5850
	Visceral	93	78.1 (15.65)	93	4.74 (1.14)	96	81.9 (15.86)	96	2.46 (1.14)	2.29 (-0.88, 5.46)	0.1573	0.21 (-0.08, 0.49)	0.1591	
	Non-Visceral	73	82.9 (14.41)	73	3.59 (1.35)	75	76.9 (18.05)	75	-0.09 (1.43)	3.68 (-0.19, 7.55)	0.0624	0.31 (-0.02, 0.63)	0.0644	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.7449
	De Novo Metastatic	34	79.2 (15.60)	34	8.42 (1.50)	32	79.6 (19.18)	32	3.93 (1.79)	4.49 (-0.09, 9.07)	0.0545	0.47 (-0.02, 0.96)	0.0594	
	<= 12 Months	54	84.3 (12.15)	54	-0.10 (1.61)	54	79.2 (18.95)	54	-3.23 (1.67)	3.13 (-1.43, 7.69)	0.1782	0.26 (-0.12, 0.64)	0.1824	
	> 12 Months	78	77.8 (16.59)	78	5.33 (1.24)	85	80.1 (14.87)	85	3.07 (1.22)	2.26 (-1.15, 5.67)	0.1945	0.20 (-0.11, 0.51)	0.1983	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.9534
	Prior Hormonal Therapy	100	80.4 (15.55)	100	2.66 (1.19)	104	79.6 (17.08)	104	-0.67 (1.21)	3.33 (0.01, 6.65)	0.0490	0.27 (-0.00, 0.55)	0.0518	
	No Prior Hormonal Therapy	66	80.0 (14.91)	66	7.03 (1.27)	67	80.0 (16.95)	67	3.84 (1.32)	3.19 (-0.40, 6.77)	0.0813	0.30 (-0.04, 0.64)	0.0848	
	Age													0.4372
	<65 years	152	80.6 (15.28)	152	4.46 (0.89)	147	79.6 (17.14)	147	1.12 (0.95)	3.35 (0.80, 5.89)	0.0101	0.30 (0.07, 0.52)	0.0107	
	>=65 years	14	76.2 (14.91)	14	-17.29 (13.67)	24	80.6 (16.29)	24	-7.54 (9.78)	-9.75 (-42.76, 23.26)	0.5620	-0.19 (-0.86, 0.47)	0.5641	
	ECOG Performance Status													0.4712
	0	82	80.5 (16.24)	82	4.53 (1.24)	81	80.2 (15.95)	81	0.31 (1.27)	4.22 (0.74, 7.70)	0.0175	0.37 (0.06, 0.68)	0.0191	
	1/2	84	79.9 (14.32)	84	4.29 (1.29)	90	79.3 (17.93)	90	1.92 (1.32)	2.37 (-1.25, 5.99)	0.1989	0.19 (-0.10, 0.49)	0.2030	
	Bone-only disease at baseline													0.5886
	Yes	25	83.8 (14.80)	25	4.31 (2.53)	31	75.7 (21.87)	31	-0.56 (2.46)	4.87 (-2.09, 11.82)	0.1701	0.36 (-0.17, 0.89)	0.1811	
	No	141	79.6 (15.30)	141	4.47 (0.91)	140	80.6 (15.65)	140	1.65 (0.95)	2.82 (0.24, 5.40)	0.0320	0.26 (0.02, 0.49)	0.0331	
	Number of disease sites													0.3640
	1	50	83.4 (14.43)	50	2.63 (1.74)	50	80.9 (19.26)	50	-1.89 (1.80)	4.52 (-0.38, 9.43)	0.0708	0.36 (-0.04, 0.75)	0.0755	
	2	35	79.7 (14.80)	35	6.97 (1.61)	38	80.0 (14.18)	38	1.54 (1.57)	5.43 (1.02, 9.85)	0.0159	0.56 (0.09, 1.03)	0.0194	
	>=3	81	78.5 (15.80)	81	4.79 (1.23)	83	78.9 (16.84)	83	3.17 (1.29)	1.62 (-1.87, 5.11)	0.3634	0.14 (-0.17, 0.45)	0.3667	
	Measureable Disease													0.4536
	Yes	143	80.0 (15.10)	143	4.22 (0.92)	142	80.6 (15.57)	142	1.40 (0.95)	2.82 (0.23, 5.40)	0.0328	0.25 (0.02, 0.49)	0.0339	
	No	23	81.6 (16.47)	23	5.62 (2.58)	29	75.6 (22.55)	29	-0.05 (2.46)	5.67 (-1.35, 12.69)	0.1130	0.43 (-0.12, 0.99)	0.1247	
	Prior Chemotherapy													0.5754
	Yes	123	81.1 (14.73)	123	2.48 (1.07)	129	80.1 (16.67)	129	-0.20 (1.07)	2.68 (-0.28, 5.63)	0.0756	0.22 (-0.02, 0.47)	0.0778	
	No	43	77.7 (16.59)	43	9.51 (1.25)	42	78.5 (18.05)	42	5.48 (1.43)	4.03 (0.30, 7.77)	0.0341	0.46 (0.03, 0.89)	0.0375	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.3992
	Aromatase-Inhibitor	22	83.5 (12.89)	22	3.67 (2.90)	20	82.5 (15.51)	20	-2.33 (3.16)	6.00 (-2.43, 14.43)	0.1627	0.42 (-0.19, 1.04)	0.1745	
	Anti-estrogen	78	79.5 (16.18)	78	2.04 (1.30)	89	79.1 (17.10)	89	-0.04 (1.24)	2.08 (-1.43, 5.59)	0.2452	0.18 (-0.13, 0.48)	0.2511	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.5148
Mainland Chinese	36/ 139 (25.9)	NE (NE, NE)	49/ 144 (34.0)	NE (17.0, NE)	0.67 (0.44, 1.04)	0.0703	
Other	5/ 27 (18.5)	NE (NE, NE)	4/ 27 (14.8)	NE (NE, NE)	1.11 (0.30, 4.14)	0.8624	
Disease Site [Stratification]							0.7584
Visceral	23/ 93 (24.7)	NE (NE, NE)	28/ 96 (29.2)	NE (17.0, NE)	0.76 (0.44, 1.32)	0.3363	
Non-Visceral	18/ 73 (24.7)	NE (NE, NE)	25/ 75 (33.3)	NE (20.5, NE)	0.65 (0.35, 1.20)	0.1654	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4599
De Novo Metastatic	8/ 34 (23.5)	NE (NE, NE)	5/ 32 (15.6)	NE (NE, NE)	1.43 (0.47, 4.37)	0.5296	
<= 12 Months	18/ 54 (33.3)	NE (16.9, NE)	23/ 54 (42.6)	16.6 (9.2, NE)	0.63 (0.34, 1.18)	0.1510	
> 12 Months	15/ 78 (19.2)	NE (NE, NE)	25/ 85 (29.4)	NE (35.3, NE)	0.60 (0.32, 1.14)	0.1140	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1735
Prior Hormonal Therapy	25/ 100 (25.0)	NE (NE, NE)	39/ 104 (37.5)	35.6 (16.6, NE)	0.57 (0.34, 0.94)	0.0276	
No Prior Hormonal Therapy	16/ 66 (24.2)	NE (NE, NE)	14/ 67 (20.9)	NE (NE, NE)	1.09 (0.53, 2.24)	0.8133	
Age							0.9160
<65 years	38/ 152 (25.0)	NE (NE, NE)	45/ 147 (30.6)	NE (23.9, NE)	0.70 (0.46, 1.09)	0.1117	
>=65 years	3/ 14 (21.4)	NE (5.6, NE)	8/ 24 (33.3)	NE (7.5, NE)	0.64 (0.17, 2.43)	0.5093	
ECOG Performance Status							0.2817
0	20/ 82 (24.4)	NE (NE, NE)	32/ 81 (39.5)	NE (16.6, NE)	0.58 (0.33, 1.01)	0.0507	
1/2	21/ 84 (25.0)	NE (NE, NE)	21/ 90 (23.3)	NE (35.3, NE)	0.94 (0.51, 1.72)	0.8337	
Bone-only disease at baseline							0.8377
Yes	7/ 25 (28.0)	NE (29.6, NE)	10/ 31 (32.3)	NE (13.9, NE)	0.73 (0.28, 1.92)	0.5187	
No	34/ 141 (24.1)	NE (NE, NE)	43/ 140 (30.7)	NE (35.3, NE)	0.70 (0.45, 1.10)	0.1233	
Number of disease sites							0.2361
1	13/ 50 (26.0)	NE (NE, NE)	15/ 50 (30.0)	NE (23.9, NE)	0.77 (0.36, 1.62)	0.4867	
2	8/ 35 (22.9)	NE (NE, NE)	19/ 38 (50.0)	16.7 (5.7, NE)	0.40 (0.18, 0.93)	0.0275	
>=3	20/ 81 (24.7)	NE (NE, NE)	19/ 83 (22.9)	NE (20.5, NE)	0.97 (0.52, 1.81)	0.9196	
Measureable Disease							0.9257
Yes	35/ 143 (24.5)	NE (NE, NE)	44/ 142 (31.0)	NE (35.3, NE)	0.71 (0.45, 1.10)	0.1282	
No	6/ 23 (26.1)	NE (29.6, NE)	9/ 29 (31.0)	NE (13.9, NE)	0.68 (0.24, 1.91)	0.4568	
Prior Chemotherapy							0.4720
Yes	32/ 123 (26.0)	NE (NE, NE)	45/ 129 (34.9)	NE (16.7, NE)	0.66 (0.42, 1.04)	0.0742	
No	9/ 43 (20.9)	NE (NE, NE)	8/ 42 (19.0)	NE (35.6, NE)	1.00 (0.39, 2.61)	0.9899	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4726
Aromatase-Inhibitor	5/ 22 (22.7)	NE (NE, NE)	9/ 20 (45.0)	23.9 (1.9, NE)	0.45 (0.15, 1.35)	0.1437	
Anti-estrogen	20/ 78 (25.6)	NE (NE, NE)	31/ 89 (34.8)	35.6 (16.7, NE)	0.64 (0.36, 1.13)	0.1203	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

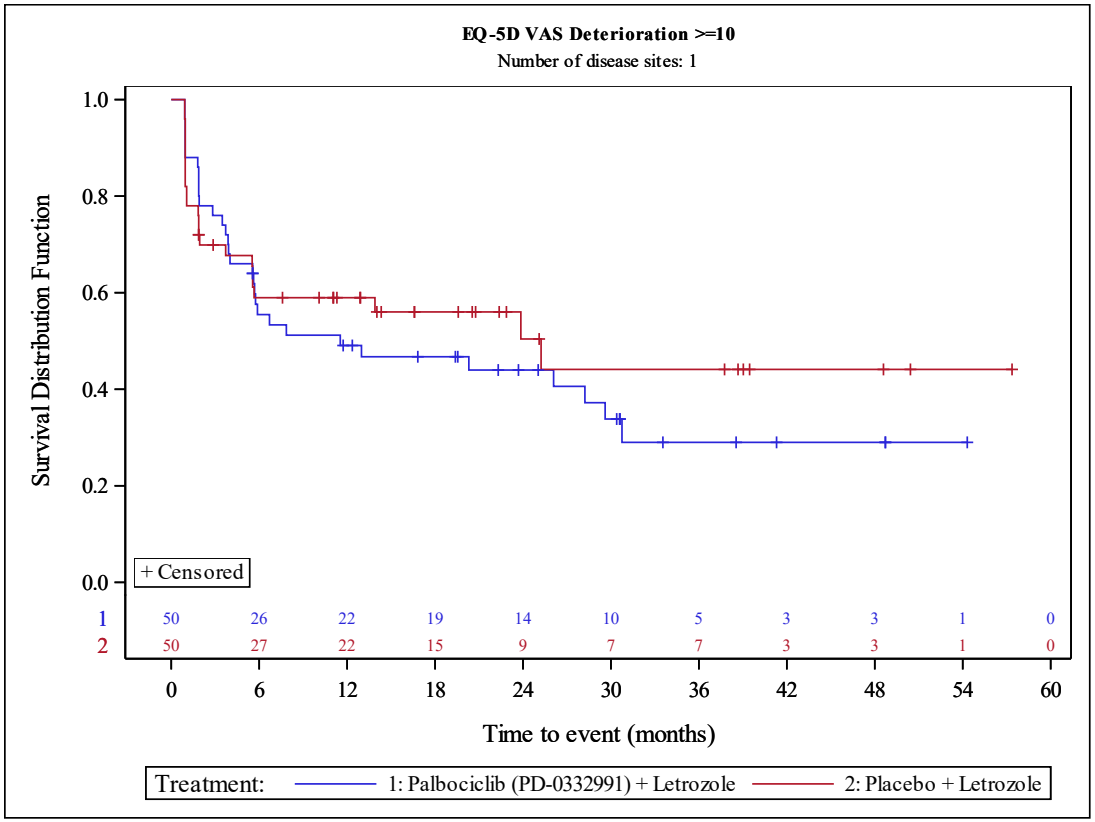
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.1985
Mainland Chinese	68/ 139 (48.9)	24.7 (9.9, NE)	70/ 144 (48.6)	17.0 (5.7, NE)	0.87 (0.62, 1.21)	0.4316	
Other	14/ 27 (51.9)	13.4 (3.0, NE)	8/ 27 (29.6)	NE (5.6, NE)	1.63 (0.68, 3.88)	0.2558	
Disease Site [Stratification]							0.1863
Visceral	43/ 93 (46.2)	15.3 (8.7, NE)	46/ 96 (47.9)	10.3 (3.7, NE)	0.79 (0.52, 1.20)	0.2791	
Non-Visceral	39/ 73 (53.4)	22.7 (5.9, NE)	32/ 75 (42.7)	23.9 (13.9, NE)	1.19 (0.75, 1.90)	0.4483	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.3850
De Novo Metastatic	15/ 34 (44.1)	NE (3.0, NE)	10/ 32 (31.3)	NE (17.0, NE)	1.42 (0.63, 3.17)	0.3905	
<= 12 Months	38/ 54 (70.4)	5.7 (3.1, 13.0)	32/ 54 (59.3)	5.6 (1.9, 13.9)	0.98 (0.61, 1.58)	0.9483	
> 12 Months	29/ 78 (37.2)	NE (15.3, NE)	36/ 85 (42.4)	35.6 (9.5, NE)	0.74 (0.45, 1.21)	0.2468	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.3254
Prior Hormonal Therapy	53/ 100 (53.0)	15.0 (6.7, 29.6)	55/ 104 (52.9)	10.3 (3.7, 35.6)	0.85 (0.58, 1.24)	0.4217	
No Prior Hormonal Therapy	29/ 66 (43.9)	NE (11.5, NE)	23/ 67 (34.3)	NE (20.5, NE)	1.20 (0.70, 2.08)	0.4960	
Age							0.7982
<65 years	76/ 152 (50.0)	20.3 (8.7, NE)	68/ 147 (46.3)	17.0 (7.7, NE)	0.91 (0.66, 1.27)	0.6237	
>=65 years	6/ 14 (42.9)	NE (1.9, NE)	10/ 24 (41.7)	NE (3.7, NE)	1.01 (0.37, 2.79)	0.9741	
ECOG Performance Status							0.7330
0	41/ 82 (50.0)	15.7 (5.7, NE)	42/ 81 (51.9)	14.5 (5.6, NE)	0.91 (0.59, 1.39)	0.6771	
1/2	41/ 84 (48.8)	22.7 (8.7, NE)	36/ 90 (40.0)	NE (9.2, NE)	1.01 (0.64, 1.58)	0.9526	
Bone-only disease at baseline							0.4300
Yes	14/ 25 (56.0)	28.2 (5.7, NE)	12/ 31 (38.7)	NE (5.6, NE)	1.18 (0.54, 2.57)	0.6652	
No	68/ 141 (48.2)	15.7 (9.9, NE)	66/ 140 (47.1)	17.0 (7.5, NE)	0.90 (0.64, 1.26)	0.5468	
Number of disease sites							0.0151
1	31/ 50 (62.0)	11.5 (5.6, 29.6)	23/ 50 (46.0)	25.2 (5.6, NE)	1.21 (0.71, 2.08)	0.4646	
2	13/ 35 (37.1)	NE (3.1, NE)	25/ 38 (65.8)	3.2 (1.0, 17.0)	0.44 (0.22, 0.86)	0.0122	
>=3	38/ 81 (46.9)	15.7 (9.9, NE)	30/ 83 (36.1)	NE (10.3, NE)	1.19 (0.74, 1.93)	0.4568	
Measureable Disease							0.5796
Yes	70/ 143 (49.0)	15.3 (8.7, NE)	67/ 142 (47.2)	17.0 (7.5, NE)	0.91 (0.65, 1.27)	0.6106	
No	12/ 23 (52.2)	29.6 (5.9, NE)	11/ 29 (37.9)	NE (5.7, NE)	1.08 (0.47, 2.46)	0.8431	
Prior Chemotherapy							0.4568
Yes	64/ 123 (52.0)	15.3 (8.5, 29.6)	64/ 129 (49.6)	13.9 (5.6, NE)	0.89 (0.63, 1.26)	0.5481	
No	18/ 43 (41.9)	NE (5.7, NE)	14/ 42 (33.3)	35.6 (14.5, NE)	1.20 (0.60, 2.42)	0.6092	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4109
Aromatase-Inhibitor	9/ 22 (40.9)	NE (1.9, NE)	11/ 20 (55.0)	23.9 (1.0, NE)	0.66 (0.27, 1.58)	0.3509	
Anti-estrogen	44/ 78 (56.4)	13.4 (5.9, 26.1)	46/ 89 (51.7)	10.3 (3.7, NE)	0.94 (0.62, 1.43)	0.8096	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

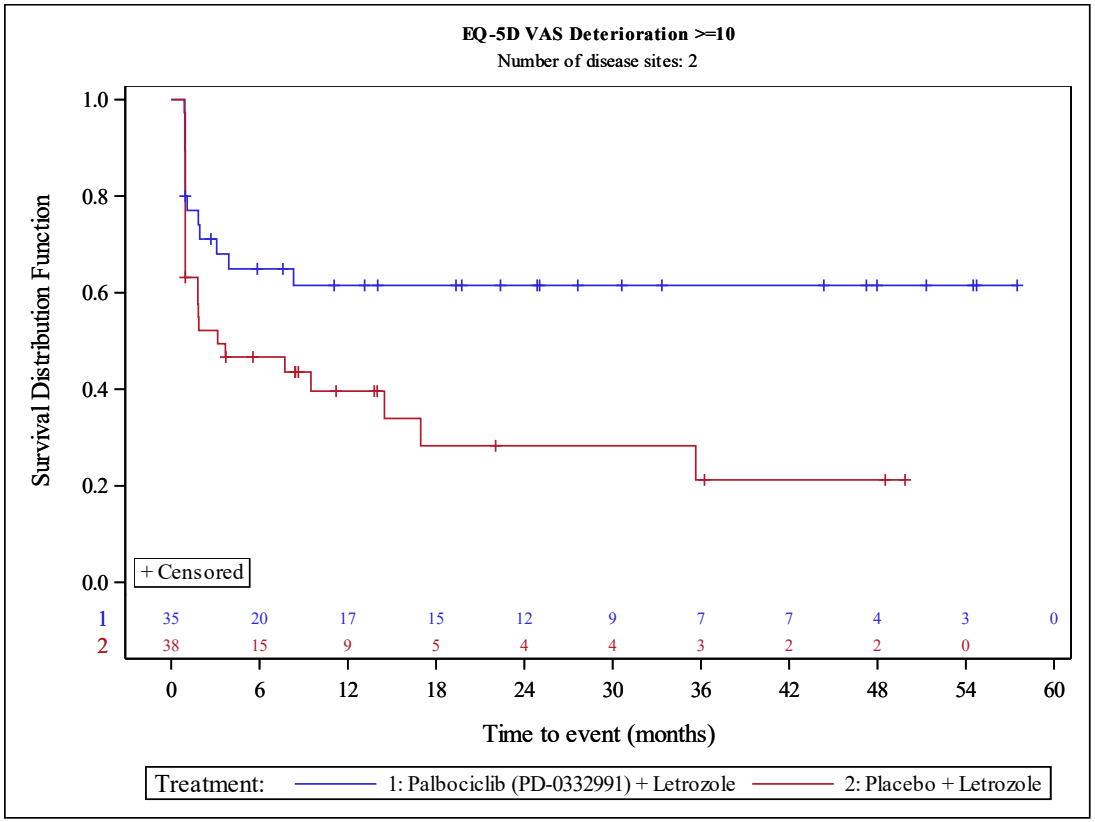
Anhang 4-G 1.15.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10
PRO Analysis Set



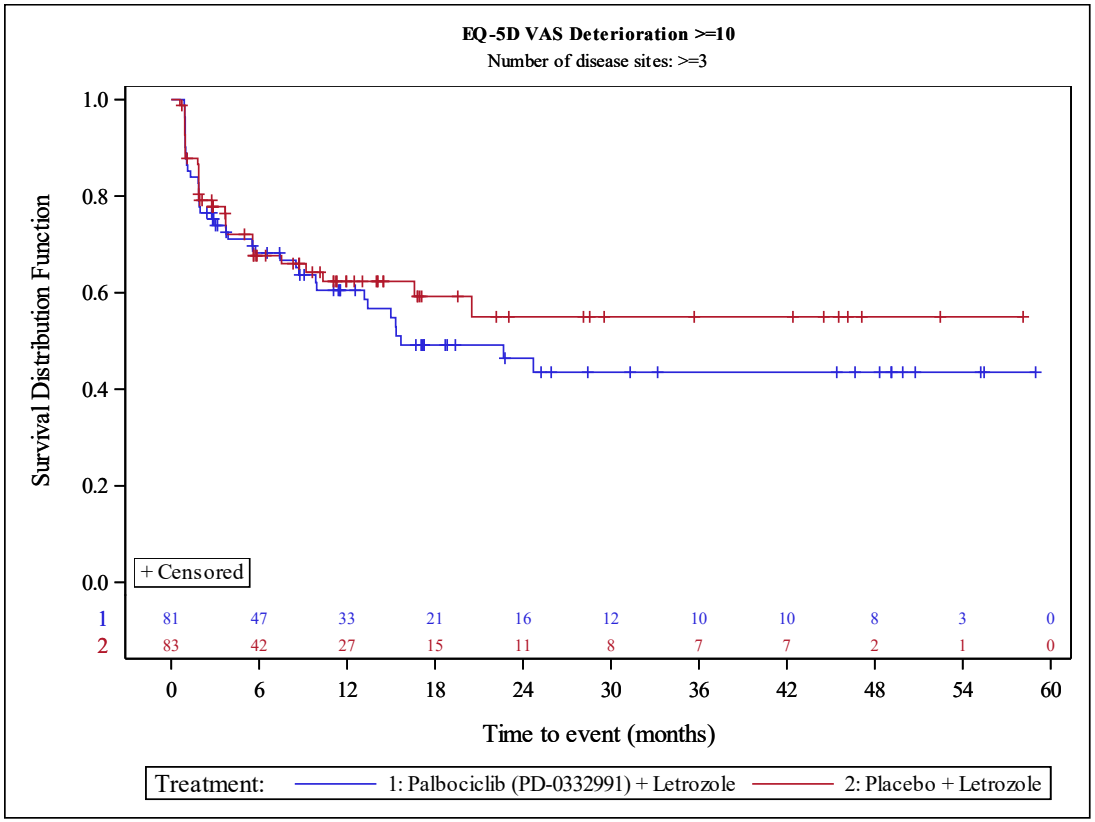
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.16: Subgruppenergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

Anhang 4-G 1.16.1: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-B Total Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=218) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
FACT-B Total Score	Disease Site [Stratification]													0.4919
	Visceral	213	100.8 (19.04)	213	-0.37 (1.00)	107	102.7 (17.72)	107	1.14 (1.44)	-1.51 (-4.94, 1.92)	0.3886	-0.10 (-0.34, 0.13)	0.3861	
	Non-Visceral	218	102.3 (19.20)	218	-1.27 (1.04)	108	103.8 (19.61)	108	-1.51 (1.51)	0.23 (-3.36, 3.83)	0.8990	0.02 (-0.22, 0.25)	0.8984	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.2450
	De Novo Metastatic	140	104.6 (17.64)	140	0.30 (1.17)	72	108.8 (16.22)	72	3.71 (1.65)	-3.41 (-7.39, 0.56)	0.0922	-0.24 (-0.53, 0.04)	0.0929	
	<= 12 Months	89	98.2 (19.23)	89	-0.37 (1.58)	43	95.4 (21.49)	43	-1.27 (2.44)	0.89 (-4.79, 6.58)	0.7577	0.06 (-0.31, 0.42)	0.7536	
	> 12 Months	202	100.9 (19.82)	202	-1.78 (1.09)	100	102.6 (17.84)	100	-2.71 (1.60)	0.94 (-2.85, 4.72)	0.6277	0.06 (-0.18, 0.30)	0.6253	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.8552
	Prior Hormonal Therapy	250	99.6 (19.77)	250	-1.89 (0.93)	122	100.2 (20.03)	122	-1.54 (1.40)	-0.35 (-3.64, 2.95)	0.8359	-0.02 (-0.24, 0.19)	0.8336	
	No Prior Hormonal Therapy	181	104.2 (17.88)	181	0.57 (1.13)	93	107.2 (15.92)	93	1.39 (1.59)	-0.82 (-4.64, 3.01)	0.6750	-0.05 (-0.30, 0.20)	0.6748	
	Age													0.1624
	<65 years	257	102.0 (19.44)	257	-0.49 (0.99)	137	102.7 (18.71)	137	-1.31 (1.38)	0.82 (-2.51, 4.15)	0.6298	0.05 (-0.16, 0.26)	0.6283	
	>=65 years	174	100.9 (18.66)	174	-1.32 (1.05)	78	104.1 (18.64)	78	1.45 (1.62)	-2.77 (-6.55, 1.01)	0.1507	-0.20 (-0.47, 0.07)	0.1473	
	Region													0.1909
	North America	163	107.5 (18.48)	163	-1.09 (1.24)	97	105.0 (19.13)	97	1.83 (1.66)	-2.92 (-6.98, 1.14)	0.1583	-0.18 (-0.43, 0.07)	0.1583	
	Europe	204	97.7 (19.01)	204	-0.54 (1.01)	90	101.1 (18.61)	90	-1.54 (1.57)	1.00 (-2.66, 4.67)	0.5913	0.07 (-0.18, 0.32)	0.5882	
	Asia Pacific	64	98.6 (17.39)	64	-1.14 (1.73)	28	103.9 (17.01)	28	-4.38 (2.65)	3.24 (-2.99, 9.47)	0.3079	0.23 (-0.21, 0.68)	0.3089	
	Race													0.1208
	White	332	102.5 (18.97)	332	-0.64 (0.80)	166	102.9 (19.25)	166	1.39 (1.18)	-2.02 (-4.81, 0.77)	0.1558	-0.14 (-0.32, 0.05)	0.1524	
	Asian	65	94.1 (19.42)	65	0.06 (2.03)	30	103.7 (17.93)	30	-6.01 (3.03)	6.06 (-1.15, 13.27)	0.0993	0.37 (-0.07, 0.80)	0.1001	
	Black	8	107.3 (12.53)	8	NE	3	117.1 (12.00)	3	NE	NE		NE		
	Other	26	106.3 (17.85)	26	-5.53 (2.80)	16	102.7 (14.51)	16	-5.18 (3.64)	-0.34 (-9.36, 8.68)	0.9407	-0.02 (-0.65, 0.60)	0.9415	
	ECOG Performance Status													0.9497
	0	250	105.1 (18.05)	250	-2.71 (0.94)	98	107.0 (17.25)	98	-2.54 (1.54)	-0.17 (-3.71, 3.36)	0.9235	-0.01 (-0.25, 0.22)	0.9231	
	1/2	181	96.7 (19.52)	181	1.68 (1.11)	117	100.0 (19.26)	117	2.02 (1.43)	-0.33 (-3.87, 3.21)	0.8532	-0.02 (-0.25, 0.21)	0.8525	
	Bone-only disease at baseline													0.9512
	Yes	102	103.0 (19.33)	102	-3.77 (1.43)	45	101.2 (20.55)	45	-3.22 (2.30)	-0.56 (-5.87, 4.75)	0.8368	-0.04 (-0.39, 0.31)	0.8337	
	No	329	101.1 (19.05)	329	0.08 (0.83)	170	103.8 (18.15)	170	0.45 (1.17)	-0.37 (-3.19, 2.45)	0.7968	-0.02 (-0.21, 0.16)	0.7963	
	Number of disease sites													0.8020
	1	135	103.6 (19.32)	135	-4.52 (1.31)	62	101.4 (20.18)	62	-3.35 (2.02)	-1.17 (-5.88, 3.54)	0.6253	-0.08 (-0.38, 0.22)	0.6210	
	2	114	100.7 (18.92)	114	-0.30 (1.28)	52	103.9 (16.99)	52	-1.23 (1.94)	0.93 (-3.62, 5.49)	0.6879	0.07 (-0.26, 0.40)	0.6866	
	>=3	182	100.5 (19.06)	182	1.59 (1.13)	101	104.0 (18.61)	101	2.20 (1.54)	-0.62 (-4.35, 3.12)	0.7469	-0.04 (-0.28, 0.20)	0.7466	
	Measureable Disease													0.6295
	Yes	326	101.0 (19.11)	326	0.05 (0.84)	167	104.0 (18.12)	167	0.16 (1.19)	-0.11 (-2.96, 2.73)	0.9377	-0.01 (-0.19, 0.18)	0.9375	
	No	105	103.1 (19.12)	105	-3.55 (1.41)	48	100.6 (20.39)	48	-1.98 (2.22)	-1.56 (-6.73, 3.60)	0.5527	-0.11 (-0.45, 0.24)	0.5454	
	Prior Chemotherapy													0.7176
	Yes	208	98.5 (19.08)	208	-2.07 (1.05)	105	101.8 (17.78)	105	-2.04 (1.52)	-0.03 (-3.65, 3.58)	0.9853	-0.00 (-0.24, 0.23)	0.9852	
	No	223	104.4 (18.74)	223	0.39 (0.98)	110	104.5 (19.45)	110	1.34 (1.43)	-0.95 (-4.36, 2.45)	0.5843	-0.06 (-0.29, 0.16)	0.5823	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.2604
	Aromatase-Inhibitor	90	100.1 (21.61)	90	-2.21 (1.58)	44	103.8 (20.39)	44	-5.23 (2.38)	3.02 (-2.59, 8.63)	0.2915	0.20 (-0.16, 0.56)	0.2861	
	Anti-estrogen	153	99.1 (18.96)	153	-1.81 (1.17)	71	96.9 (19.88)	71	0.47 (1.82)	-2.28 (-6.51, 1.96)	0.2923	-0.15 (-0.44, 0.13)	0.2861	
	Other	4	105.0 (14.48)	4	4.17 (8.67)	6	113.4 (11.49)	6	-3.90 (7.74)	8.07 (-15.14, 31.28)	0.4911	0.40 (-0.89, 1.68)	0.5452	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=7 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.7995
Visceral	129/ 217 (59.4)	9.4 (6.2, 16.6)	54/ 107 (50.5)	9.2 (3.7, NE)	1.02 (0.75, 1.41)	0.8401	
Non-Visceral	144/ 222 (64.9)	5.6 (3.8, 9.3)	67/ 111 (60.4)	9.2 (5.6, 16.5)	1.09 (0.81, 1.45)	0.5643	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.9825
De Novo Metastatic	83/ 145 (57.2)	8.8 (5.5, 23.2)	39/ 72 (54.2)	12.9 (7.4, 35.3)	1.07 (0.73, 1.57)	0.7032	
<= 12 Months	56/ 89 (62.9)	6.2 (3.7, 18.4)	23/ 43 (53.5)	5.6 (1.9, NE)	1.03 (0.63, 1.67)	0.9001	
> 12 Months	134/ 205 (65.4)	7.3 (4.8, 11.1)	59/ 103 (57.3)	7.4 (3.7, 11.1)	1.03 (0.76, 1.40)	0.8164	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5318
Prior Hormonal Therapy	167/ 252 (66.3)	5.8 (3.8, 9.8)	69/ 125 (55.2)	7.5 (4.0, 11.1)	1.11 (0.84, 1.47)	0.4468	
No Prior Hormonal Therapy	106/ 187 (56.7)	9.4 (7.4, 23.2)	52/ 93 (55.9)	9.4 (5.6, 25.4)	0.96 (0.69, 1.34)	0.8326	
Age							0.2225
<65 years	157/ 260 (60.4)	7.4 (3.9, 15.6)	81/ 137 (59.1)	8.8 (5.5, 12.9)	0.94 (0.72, 1.24)	0.6914	
>=65 years	116/ 179 (64.8)	7.6 (5.5, 10.6)	40/ 81 (49.4)	9.3 (5.1, NE)	1.25 (0.87, 1.78)	0.2186	
Region							0.9597
North America	98/ 166 (59.0)	8.8 (5.6, 15.6)	49/ 97 (50.5)	12.9 (5.5, 36.9)	1.08 (0.77, 1.52)	0.6249	
Europe	130/ 209 (62.2)	8.3 (4.2, 15.2)	54/ 93 (58.1)	8.8 (5.5, 12.9)	1.01 (0.74, 1.39)	0.9288	
Asia Pacific	45/ 64 (70.3)	4.8 (1.9, 8.3)	18/ 28 (64.3)	5.6 (1.8, 18.4)	1.04 (0.60, 1.80)	0.8806	
Race							0.2139
White	204/ 339 (60.2)	9.3 (6.2, 15.2)	90/ 168 (53.6)	9.2 (5.5, 19.4)	1.01 (0.79, 1.30)	0.8910	
Asian	41/ 65 (63.1)	6.2 (2.1, 10.6)	20/ 30 (66.7)	5.6 (1.8, 18.4)	0.91 (0.53, 1.55)	0.7493	
Black	6/ 8 (75.0)	2.9 (0.9, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (0.9, NE)	2.54 (0.30, 21.25)	0.3458	
Other	22/ 27 (81.5)	3.7 (1.8, 7.3)	10/ 17 (58.8)	12.9 (1.9, NE)	1.94 (0.91, 4.13)	0.0783	
ECOG Performance Status							0.6997
0	170/ 254 (66.9)	6.2 (4.1, 8.8)	65/ 100 (65.0)	5.7 (3.7, 9.3)	0.98 (0.74, 1.30)	0.9384	
1/2	103/ 185 (55.7)	11.0 (5.6, 19.7)	56/ 118 (47.5)	12.9 (7.4, 35.3)	1.08 (0.78, 1.49)	0.6566	
Bone-only disease at baseline							0.5065
Yes	70/ 102 (68.6)	5.6 (3.6, 10.4)	28/ 48 (58.3)	7.4 (3.7, 25.4)	1.20 (0.77, 1.86)	0.4112	
No	203/ 337 (60.2)	8.8 (5.6, 12.8)	93/ 170 (54.7)	9.2 (5.6, 16.5)	1.01 (0.79, 1.29)	0.9077	
Number of disease sites							0.7277
1	96/ 137 (70.1)	5.6 (3.7, 8.3)	39/ 65 (60.0)	7.4 (3.7, 18.4)	1.17 (0.81, 1.70)	0.3834	
2	71/ 116 (61.2)	7.4 (3.7, 18.8)	31/ 52 (59.6)	5.6 (3.7, 24.3)	0.95 (0.62, 1.44)	0.7961	
>=3	106/ 186 (57.0)	10.6 (6.0, 19.7)	51/ 101 (50.5)	11.3 (7.4, 36.9)	1.02 (0.73, 1.42)	0.8904	
Measureable Disease							0.2836
Yes	201/ 334 (60.2)	8.3 (5.6, 12.7)	93/ 167 (55.7)	9.2 (5.6, 12.9)	0.98 (0.77, 1.26)	0.9314	
No	72/ 105 (68.6)	5.6 (3.6, 10.4)	28/ 51 (54.9)	7.5 (3.7, NE)	1.30 (0.84, 2.01)	0.2412	
Prior Chemotherapy							0.8401
Yes	144/ 211 (68.2)	5.6 (3.7, 10.4)	62/ 107 (57.9)	5.5 (2.0, 11.3)	1.07 (0.79, 1.44)	0.6152	
No	129/ 228 (56.6)	9.2 (6.2, 20.3)	59/ 111 (53.2)	9.4 (7.4, 25.4)	1.02 (0.75, 1.39)	0.8613	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3004
Aromatase-Inhibitor	61/ 90 (67.8)	7.3 (4.8, 11.6)	27/ 45 (60.0)	4.0 (1.8, 11.3)	0.90 (0.57, 1.41)	0.6664	
Anti-estrogen	102/ 155 (65.8)	4.1 (3.7, 11.1)	37/ 73 (50.7)	7.6 (5.5, NE)	1.31 (0.90, 1.91)	0.1524	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (1.0, NE)	4/ 6 (66.7)	4.9 (1.0, NE)	0.67 (0.12, 3.69)	0.6423	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.4227
Visceral	50/ 217 (23.0)	NE (37.4, NE)	20/ 107 (18.7)	NE (NE, NE)	1.02 (0.61, 1.72)	0.9218	
Non-Visceral	52/ 222 (23.4)	NE (NE, NE)	28/ 111 (25.2)	NE (34.2, NE)	0.77 (0.48, 1.21)	0.2547	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4423
De Novo Metastatic	31/ 145 (21.4)	NE (NE, NE)	14/ 72 (19.4)	NE (35.3, NE)	1.04 (0.55, 1.95)	0.9112	
<= 12 Months	22/ 89 (24.7)	NE (26.3, NE)	7/ 43 (16.3)	NE (NE, NE)	1.08 (0.46, 2.55)	0.8579	
> 12 Months	49/ 205 (23.9)	NE (NE, NE)	27/ 103 (26.2)	39.1 (34.2, NE)	0.71 (0.44, 1.13)	0.1472	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6527
Prior Hormonal Therapy	62/ 252 (24.6)	NE (NE, NE)	26/ 125 (20.8)	NE (39.1, NE)	0.93 (0.59, 1.47)	0.7476	
No Prior Hormonal Therapy	40/ 187 (21.4)	NE (NE, NE)	22/ 93 (23.7)	NE (34.2, NE)	0.79 (0.47, 1.33)	0.3741	
Age							0.7491
<65 years	59/ 260 (22.7)	NE (NE, NE)	31/ 137 (22.6)	NE (35.3, NE)	0.83 (0.54, 1.29)	0.4105	
>=65 years	43/ 179 (24.0)	NE (NE, NE)	17/ 81 (21.0)	NE (39.1, NE)	0.95 (0.54, 1.67)	0.8723	
Region							0.5414
North America	37/ 166 (22.3)	NE (NE, NE)	18/ 97 (18.6)	NE (39.1, NE)	1.02 (0.58, 1.80)	0.9400	
Europe	54/ 209 (25.8)	NE (NE, NE)	23/ 93 (24.7)	NE (34.2, NE)	0.86 (0.53, 1.40)	0.5471	
Asia Pacific	11/ 64 (17.2)	NE (NE, NE)	7/ 28 (25.0)	NE (27.7, NE)	0.59 (0.23, 1.52)	0.2729	
Race							0.1906
White	79/ 339 (23.3)	NE (NE, NE)	35/ 168 (20.8)	NE (35.3, NE)	0.92 (0.62, 1.38)	0.6952	
Asian	10/ 65 (15.4)	NE (NE, NE)	8/ 30 (26.7)	NE (5.7, NE)	0.45 (0.18, 1.15)	0.0891	
Black	2/ 8 (25.0)	NE (1.8, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (0.9, NE)	0.63 (0.06, 7.03)	0.7074	
Other	11/ 27 (40.7)	22.1 (9.5, NE)	4/ 17 (23.5)	NE (9.3, NE)	1.83 (0.58, 5.75)	0.2929	
ECOG Performance Status							0.1132
0	68/ 254 (26.8)	NE (NE, NE)	21/ 100 (21.0)	NE (39.1, NE)	1.12 (0.68, 1.82)	0.6586	
1/2	34/ 185 (18.4)	NE (NE, NE)	27/ 118 (22.9)	NE (27.7, NE)	0.64 (0.39, 1.07)	0.0876	
Bone-only disease at baseline							0.7266
Yes	31/ 102 (30.4)	NE (NE, NE)	12/ 48 (25.0)	NE (25.4, NE)	0.95 (0.49, 1.85)	0.8777	
No	71/ 337 (21.1)	NE (NE, NE)	36/ 170 (21.2)	NE (39.1, NE)	0.84 (0.56, 1.26)	0.3974	
Number of disease sites							0.7585
1	38/ 137 (27.7)	NE (NE, NE)	19/ 65 (29.2)	NE (25.4, NE)	0.76 (0.44, 1.32)	0.3239	
2	29/ 116 (25.0)	NE (36.9, NE)	10/ 52 (19.2)	NE (39.1, NE)	1.05 (0.51, 2.16)	0.8885	
>=3	35/ 186 (18.8)	NE (NE, NE)	19/ 101 (18.8)	NE (35.3, NE)	0.86 (0.49, 1.50)	0.5945	
Measureable Disease							0.6732
Yes	71/ 334 (21.3)	NE (NE, NE)	36/ 167 (21.6)	NE (39.1, NE)	0.84 (0.56, 1.25)	0.3845	
No	31/ 105 (29.5)	NE (NE, NE)	12/ 51 (23.5)	NE (25.4, NE)	0.98 (0.50, 1.91)	0.9465	
Prior Chemotherapy							0.1856
Yes	48/ 211 (22.7)	NE (NE, NE)	27/ 107 (25.2)	NE (39.1, NE)	0.70 (0.43, 1.12)	0.1327	
No	54/ 228 (23.7)	NE (NE, NE)	21/ 111 (18.9)	NE (35.3, NE)	1.11 (0.67, 1.84)	0.6879	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1798
Aromatase-Inhibitor	20/ 90 (22.2)	NE (NE, NE)	13/ 45 (28.9)	NE (12.8, NE)	0.59 (0.29, 1.19)	0.1340	
Anti-estrogen	42/ 155 (27.1)	NE (NE, NE)	11/ 73 (15.1)	NE (39.1, NE)	1.43 (0.73, 2.78)	0.2934	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (5.6, NE)	NE		

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-G Total Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)								
		Baseline				Baseline								Interaction
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	p-Value [3]
FACT-G Total Score	Disease Site [Stratification]													0.5261
	Visceral	212	77.1 (15.54)	212	-0.57 (0.79)	106	78.7 (14.68)	106	0.18 (1.16)	-0.76 (-3.51, 1.99)	0.5884	-0.06 (-0.30, 0.17)	0.5860	
	Non-Visceral	218	78.2 (15.39)	218	-1.38 (0.86)	108	79.4 (16.19)	108	-1.94 (1.26)	0.55 (-2.43, 3.54)	0.7162	0.04 (-0.19, 0.27)	0.7146	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.1418
	De Novo Metastatic	140	79.6 (14.64)	140	-0.30 (0.96)	72	82.8 (13.88)	72	2.47 (1.35)	-2.77 (-6.02, 0.48)	0.0948	-0.24 (-0.53, 0.04)	0.0955	
	<= 12 Months	89	75.0 (15.83)	89	-0.69 (1.25)	42	73.1 (18.15)	42	-2.60 (1.95)	1.91 (-2.63, 6.45)	0.4097	0.16 (-0.21, 0.52)	0.4012	
	> 12 Months	201	77.5 (15.73)	201	-1.64 (0.91)	100	78.8 (14.56)	100	-2.76 (1.32)	1.11 (-2.03, 4.26)	0.4871	0.09 (-0.15, 0.33)	0.4844	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.7260
	Prior Hormonal Therapy	250	76.5 (15.82)	250	-1.91 (0.76)	121	76.9 (16.41)	121	-2.17 (1.14)	0.26 (-2.42, 2.95)	0.8479	0.02 (-0.20, 0.24)	0.8458	
	No Prior Hormonal Therapy	180	79.2 (14.84)	180	0.17 (0.93)	93	81.8 (13.65)	93	0.65 (1.30)	-0.47 (-3.61, 2.66)	0.7663	-0.04 (-0.29, 0.21)	0.7661	
	Age													0.1342
	<65 years	257	77.8 (15.81)	257	-0.56 (0.79)	137	78.8 (15.06)	137	-1.68 (1.11)	1.13 (-1.54, 3.79)	0.4074	0.09 (-0.12, 0.30)	0.4053	
	>=65 years	173	77.4 (14.95)	173	-1.72 (0.88)	77	79.6 (16.15)	77	0.32 (1.37)	-2.04 (-5.23, 1.14)	0.2079	-0.17 (-0.44, 0.09)	0.2039	
	Region													0.3740
	North America	163	81.6 (15.24)	163	-0.79 (1.01)	96	80.5 (16.03)	96	0.74 (1.35)	-1.52 (-4.81, 1.77)	0.3637	-0.12 (-0.37, 0.14)	0.3631	
	Europe	203	75.1 (15.16)	203	-1.36 (0.84)	90	77.4 (15.21)	90	-2.28 (1.30)	0.92 (-2.12, 3.96)	0.5520	0.08 (-0.17, 0.32)	0.5488	
	Asia Pacific	64	75.9 (15.11)	64	-0.43 (1.36)	28	79.6 (13.93)	28	-2.72 (2.09)	2.28 (-2.62, 7.19)	0.3614	0.21 (-0.24, 0.65)	0.3618	
	Race													0.2250
	White	331	78.4 (15.13)	331	-1.04 (0.67)	165	78.7 (15.76)	165	0.07 (0.98)	-1.11 (-3.43, 1.21)	0.3475	-0.09 (-0.28, 0.10)	0.3432	
	Asian	65	72.1 (16.97)	65	0.47 (1.62)	30	80.2 (14.73)	30	-3.70 (2.43)	4.18 (-1.60, 9.96)	0.1564	0.32 (-0.12, 0.75)	0.1554	
	Black	8	80.5 (12.56)	8	NE	3	90.9 (11.06)	3	NE	NE		NE		
	Other	26	80.6 (14.11)	26	-3.78 (2.01)	16	78.7 (14.05)	16	-4.97 (2.61)	1.20 (-5.28, 7.67)	0.7165	0.11 (-0.51, 0.74)	0.7210	
	ECOG Performance Status													0.9936
	0	250	80.8 (14.65)	250	-2.61 (0.77)	98	82.4 (14.11)	98	-2.76 (1.24)	0.15 (-2.71, 3.02)	0.9167	0.01 (-0.22, 0.25)	0.9162	
	1/2	180	73.3 (15.51)	180	1.12 (0.91)	116	76.3 (15.99)	116	0.99 (1.18)	0.14 (-2.79, 3.06)	0.9274	0.01 (-0.22, 0.24)	0.9270	
	Bone-only disease at baseline													0.9866
	Yes	102	78.7 (15.38)	102	-2.90 (1.19)	45	76.8 (16.68)	45	-2.95 (1.90)	0.05 (-4.35, 4.45)	0.9824	0.00 (-0.35, 0.35)	0.9821	
	No	328	77.3 (15.49)	328	-0.41 (0.68)	169	79.7 (15.07)	169	-0.51 (0.96)	0.09 (-2.21, 2.40)	0.9377	0.01 (-0.18, 0.19)	0.9375	
	Number of disease sites													0.8560
	1	135	79.5 (15.52)	135	-3.48 (1.06)	62	77.1 (16.41)	62	-2.85 (1.63)	-0.63 (-4.45, 3.19)	0.7463	-0.05 (-0.35, 0.25)	0.7435	
	2	112	77.1 (14.93)	112	-1.07 (1.09)	52	80.7 (14.72)	52	-1.98 (1.64)	0.91 (-2.96, 4.78)	0.6446	0.08 (-0.25, 0.41)	0.6429	
	>=3	183	76.7 (15.69)	183	0.87 (0.91)	100	79.4 (15.19)	100	0.83 (1.26)	0.03 (-3.02, 3.08)	0.9825	0.00 (-0.24, 0.25)	0.9825	
	Measureable Disease													0.7389
	Yes	325	77.3 (15.53)	325	-0.44 (0.68)	166	79.9 (14.93)	166	-0.69 (0.97)	0.25 (-2.08, 2.58)	0.8321	0.02 (-0.17, 0.21)	0.8315	
	No	105	78.8 (15.25)	105	-2.72 (1.17)	48	76.3 (16.93)	48	-2.15 (1.83)	-0.57 (-4.83, 3.68)	0.7919	-0.05 (-0.39, 0.29)	0.7885	
	Prior Chemotherapy													0.8282
	Yes	208	75.4 (15.28)	208	-2.05 (0.84)	105	78.4 (14.85)	105	-2.28 (1.22)	0.23 (-2.69, 3.15)	0.8782	0.02 (-0.22, 0.25)	0.8772	
	No	222	79.7 (15.36)	222	0.04 (0.81)	109	79.7 (16.01)	109	0.26 (1.19)	-0.22 (-3.04, 2.60)	0.8779	-0.02 (-0.25, 0.21)	0.8771	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.5353
	Aromatase-Inhibitor	90	77.1 (16.34)	90	-2.30 (1.31)	44	80.0 (16.19)	44	-4.69 (1.97)	2.38 (-2.26, 7.03)	0.3136	0.19 (-0.17, 0.55)	0.3082	
	Anti-estrogen	153	76.0 (15.72)	153	-1.77 (0.96)	70	74.2 (16.54)	70	-1.00 (1.49)	-0.77 (-4.24, 2.69)	0.6623	-0.06 (-0.35, 0.22)	0.6580	
	Other	4	82.3 (12.14)	4	2.29 (6.51)	6	87.7 (10.24)	6	-0.97 (5.83)	3.26 (-14.16, 20.67)	0.7107	0.21 (-1.06, 1.48)	0.7426	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=5 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.8281
Visceral	138/ 217 (63.6)	7.4 (3.7, 9.4)	62/ 107 (57.9)	5.6 (2.8, 13.0)	0.95 (0.71, 1.29)	0.7873	
Non-Visceral	148/ 222 (66.7)	4.2 (3.7, 7.4)	71/ 111 (64.0)	5.5 (3.7, 9.3)	1.01 (0.76, 1.34)	0.9360	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4743
De Novo Metastatic	90/ 145 (62.1)	8.1 (3.9, 11.7)	41/ 72 (56.9)	12.9 (3.7, 25.4)	1.09 (0.75, 1.57)	0.6259	
<= 12 Months	61/ 89 (68.5)	3.7 (1.9, 9.3)	25/ 43 (58.1)	7.3 (1.9, 18.4)	1.12 (0.70, 1.79)	0.6353	
> 12 Months	135/ 205 (65.9)	5.5 (3.7, 8.5)	67/ 103 (65.0)	3.7 (1.9, 7.5)	0.87 (0.65, 1.16)	0.3573	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9602
Prior Hormonal Therapy	172/ 252 (68.3)	3.8 (2.9, 5.6)	79/ 125 (63.2)	5.1 (2.1, 7.5)	0.98 (0.75, 1.28)	0.9045	
No Prior Hormonal Therapy	114/ 187 (61.0)	8.5 (5.5, 16.1)	54/ 93 (58.1)	9.3 (3.7, 25.4)	0.98 (0.71, 1.36)	0.9479	
Age							0.4720
<65 years	170/ 260 (65.4)	3.9 (3.7, 8.3)	88/ 137 (64.2)	5.5 (3.7, 9.2)	0.93 (0.71, 1.20)	0.5839	
>=65 years	116/ 179 (64.8)	5.6 (3.9, 9.1)	45/ 81 (55.6)	7.5 (3.7, 16.7)	1.09 (0.78, 1.54)	0.5922	
Region							0.4292
North America	101/ 166 (60.8)	6.2 (3.7, 11.7)	58/ 97 (59.8)	5.7 (2.0, 13.4)	0.90 (0.65, 1.24)	0.5459	
Europe	144/ 209 (68.9)	5.5 (3.7, 8.0)	56/ 93 (60.2)	5.6 (3.7, 16.7)	1.12 (0.82, 1.52)	0.4569	
Asia Pacific	41/ 64 (64.1)	4.8 (1.9, 12.1)	19/ 28 (67.9)	3.7 (1.0, 18.4)	0.83 (0.48, 1.43)	0.4843	
Race							0.0932
White	218/ 339 (64.3)	5.6 (3.8, 9.2)	100/ 168 (59.5)	5.6 (3.7, 13.0)	0.97 (0.76, 1.22)	0.7964	
Asian	39/ 65 (60.0)	7.4 (2.1, 12.1)	22/ 30 (73.3)	3.7 (1.0, 9.4)	0.72 (0.43, 1.22)	0.2416	
Black	7/ 8 (87.5)	1.6 (0.9, 5.6)	1/ 3 (33.3)	NE (0.9, NE)	3.41 (0.41, 28.27)	0.2067	
Other	22/ 27 (81.5)	3.7 (1.8, 8.5)	10/ 17 (58.8)	9.2 (1.9, NE)	1.70 (0.80, 3.61)	0.1635	
ECOG Performance Status							0.6169
0	177/ 254 (69.7)	4.1 (3.7, 7.6)	69/ 100 (69.0)	3.7 (1.9, 7.3)	0.90 (0.68, 1.19)	0.5416	
1/2	109/ 185 (58.9)	8.0 (3.8, 11.3)	64/ 118 (54.2)	9.4 (3.7, 22.1)	1.02 (0.75, 1.39)	0.9256	
Bone-only disease at baseline							0.4588
Yes	72/ 102 (70.6)	3.8 (2.1, 6.2)	30/ 48 (62.5)	5.5 (2.0, 18.4)	1.12 (0.73, 1.72)	0.5807	
No	214/ 337 (63.5)	5.8 (3.8, 9.3)	103/ 170 (60.6)	5.6 (3.7, 11.5)	0.94 (0.74, 1.19)	0.6239	
Number of disease sites							0.4168
1	98/ 137 (71.5)	3.8 (2.1, 6.2)	42/ 65 (64.6)	3.7 (2.0, 9.2)	1.09 (0.76, 1.56)	0.6224	
2	72/ 116 (62.1)	5.5 (2.9, 14.9)	35/ 52 (67.3)	3.7 (1.9, 7.4)	0.78 (0.52, 1.17)	0.2322	
>=3	116/ 186 (62.4)	8.0 (4.1, 9.5)	56/ 101 (55.4)	12.9 (3.7, 20.3)	1.03 (0.75, 1.41)	0.8389	
Measureable Disease							0.2222
Yes	212/ 334 (63.5)	5.8 (3.8, 9.3)	103/ 167 (61.7)	5.6 (3.7, 11.1)	0.91 (0.72, 1.15)	0.4633	
No	74/ 105 (70.5)	3.8 (2.1, 6.2)	30/ 51 (58.8)	5.6 (2.0, 25.4)	1.23 (0.80, 1.88)	0.3277	
Prior Chemotherapy							0.9917
Yes	148/ 211 (70.1)	3.7 (2.7, 5.5)	68/ 107 (63.6)	3.7 (1.9, 7.4)	0.99 (0.74, 1.32)	0.9579	
No	138/ 228 (60.5)	8.0 (5.5, 12.8)	65/ 111 (58.6)	9.2 (3.7, 20.3)	0.97 (0.72, 1.30)	0.8736	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1286
Aromatase-Inhibitor	61/ 90 (67.8)	5.1 (3.1, 7.9)	32/ 45 (71.1)	2.0 (1.0, 4.0)	0.68 (0.44, 1.05)	0.0916	
Anti-estrogen	107/ 155 (69.0)	3.7 (2.0, 5.6)	43/ 73 (58.9)	7.3 (3.7, 13.0)	1.21 (0.85, 1.72)	0.3176	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (1.0, NE)	3/ 6 (50.0)	NE (1.0, NE)	1.13 (0.19, 6.78)	0.9428	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.7780
Visceral	58/ 217 (26.7)	NE (NE, NE)	25/ 107 (23.4)	NE (NE, NE)	0.98 (0.61, 1.56)	0.9374	
Non-Visceral	69/ 222 (31.1)	NE (37.6, NE)	34/ 111 (30.6)	37.2 (32.1, NE)	0.84 (0.56, 1.27)	0.4051	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.7317
De Novo Metastatic	38/ 145 (26.2)	NE (NE, NE)	17/ 72 (23.6)	NE (35.3, NE)	1.07 (0.61, 1.90)	0.8057	
<= 12 Months	25/ 89 (28.1)	NE (26.3, NE)	10/ 43 (23.3)	NE (NE, NE)	0.85 (0.41, 1.79)	0.6789	
> 12 Months	64/ 205 (31.2)	NE (37.6, NE)	32/ 103 (31.1)	37.5 (32.1, NE)	0.79 (0.52, 1.22)	0.2929	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5011
Prior Hormonal Therapy	78/ 252 (31.0)	NE (35.0, NE)	32/ 125 (25.6)	NE (33.3, NE)	0.96 (0.64, 1.46)	0.8665	
No Prior Hormonal Therapy	49/ 187 (26.2)	NE (NE, NE)	27/ 93 (29.0)	NE (35.3, NE)	0.80 (0.50, 1.28)	0.3531	
Age							0.2453
<65 years	68/ 260 (26.2)	NE (NE, NE)	39/ 137 (28.5)	37.5 (32.1, NE)	0.76 (0.51, 1.13)	0.1718	
>=65 years	59/ 179 (33.0)	NE (35.0, NE)	20/ 81 (24.7)	NE (33.3, NE)	1.13 (0.68, 1.89)	0.6151	
Region							0.0247
North America	50/ 166 (30.1)	NE (36.6, NE)	19/ 97 (19.6)	NE (NE, NE)	1.30 (0.77, 2.21)	0.3251	
Europe	65/ 209 (31.1)	NE (35.4, NE)	28/ 93 (30.1)	NE (32.1, NE)	0.88 (0.56, 1.37)	0.5757	
Asia Pacific	12/ 64 (18.8)	NE (NE, NE)	12/ 28 (42.9)	37.2 (3.8, 37.5)	0.36 (0.16, 0.81)	0.0100	
Race							0.0014
White	98/ 339 (28.9)	NE (NE, NE)	40/ 168 (23.8)	NE (35.3, NE)	1.02 (0.70, 1.47)	0.9186	
Asian	11/ 65 (16.9)	NE (NE, NE)	14/ 30 (46.7)	37.2 (3.7, 37.5)	0.27 (0.12, 0.59)	0.0005	
Black	2/ 8 (25.0)	NE (1.8, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (0.9, NE)	0.60 (0.05, 6.68)	0.6376	
Other	16/ 27 (59.3)	18.8 (8.6, 22.1)	4/ 17 (23.5)	NE (33.3, NE)	3.17 (1.05, 9.54)	0.0302	
ECOG Performance Status							0.2046
0	80/ 254 (31.5)	NE (35.4, NE)	26/ 100 (26.0)	NE (37.2, NE)	1.07 (0.69, 1.67)	0.7508	
1/2	47/ 185 (25.4)	NE (NE, NE)	33/ 118 (28.0)	NE (27.7, NE)	0.76 (0.49, 1.19)	0.2259	
Bone-only disease at baseline							0.4032
Yes	37/ 102 (36.3)	NE (27.8, NE)	13/ 48 (27.1)	37.5 (27.7, NE)	1.08 (0.58, 2.04)	0.7975	
No	90/ 337 (26.7)	NE (NE, NE)	46/ 170 (27.1)	NE (35.3, NE)	0.84 (0.59, 1.20)	0.3515	
Number of disease sites							0.6803
1	48/ 137 (35.0)	NE (27.9, NE)	22/ 65 (33.8)	37.5 (25.4, NE)	0.86 (0.52, 1.43)	0.5703	
2	31/ 116 (26.7)	NE (NE, NE)	15/ 52 (28.8)	NE (20.4, NE)	0.74 (0.40, 1.38)	0.3508	
>=3	48/ 186 (25.8)	NE (NE, NE)	22/ 101 (21.8)	NE (35.3, NE)	1.03 (0.62, 1.71)	0.8936	
Measureable Disease							0.3612
Yes	90/ 334 (26.9)	NE (NE, NE)	46/ 167 (27.5)	NE (35.3, NE)	0.84 (0.59, 1.19)	0.3303	
No	37/ 105 (35.2)	NE (28.1, NE)	13/ 51 (25.5)	37.5 (27.7, NE)	1.10 (0.58, 2.07)	0.7625	
Prior Chemotherapy							0.4381
Yes	60/ 211 (28.4)	NE (36.6, NE)	30/ 107 (28.0)	NE (NE, NE)	0.79 (0.51, 1.23)	0.3034	
No	67/ 228 (29.4)	NE (37.6, NE)	29/ 111 (26.1)	37.5 (33.3, NE)	1.00 (0.65, 1.55)	0.9846	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6051
Aromatase-Inhibitor	29/ 90 (32.2)	NE (26.2, NE)	14/ 45 (31.1)	NE (7.5, NE)	0.82 (0.43, 1.55)	0.5486	
Anti-estrogen	49/ 155 (31.6)	NE (28.1, NE)	15/ 73 (20.5)	NE (26.4, NE)	1.21 (0.68, 2.17)	0.5226	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (7.4, NE)	NE		

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Emotional Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=218) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Emotional Well-Being Score	Disease Site [Stratification]													0.6250
	Visceral	215	16.5 (4.61)	215	0.32 (0.24)	107	16.7 (4.49)	107	0.23 (0.35)	0.09 (-0.75, 0.93)	0.8361	0.02 (-0.21, 0.26)	0.8347	
	Non-Visceral	221	16.1 (4.72)	221	0.78 (0.22)	110	16.5 (4.94)	110	0.41 (0.33)	0.37 (-0.40, 1.15)	0.3450	0.11 (-0.12, 0.34)	0.3406	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.1837
	De Novo Metastatic	142	17.1 (4.32)	142	1.03 (0.26)	72	17.3 (4.24)	72	1.34 (0.37)	-0.32 (-1.20, 0.57)	0.4843	-0.10 (-0.38, 0.18)	0.4845	
	<= 12 Months	89	15.7 (4.74)	89	0.28 (0.39)	43	15.1 (5.92)	43	-0.97 (0.61)	1.25 (-0.18, 2.68)	0.0864	0.33 (-0.04, 0.69)	0.0809	
	> 12 Months	205	16.0 (4.82)	205	0.41 (0.23)	102	16.8 (4.35)	102	0.17 (0.35)	0.25 (-0.57, 1.07)	0.5562	0.07 (-0.17, 0.31)	0.5515	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.9822
	Prior Hormonal Therapy	252	15.8 (4.89)	252	0.33 (0.21)	124	16.0 (5.02)	124	0.10 (0.32)	0.23 (-0.52, 0.98)	0.5537	0.07 (-0.15, 0.28)	0.5474	
	No Prior Hormonal Therapy	184	17.0 (4.26)	184	0.91 (0.25)	93	17.4 (4.17)	93	0.70 (0.35)	0.21 (-0.64, 1.06)	0.6220	0.06 (-0.19, 0.31)	0.6209	
	Age													0.2580
	<65 years	259	16.4 (4.64)	259	0.58 (0.21)	137	16.3 (4.83)	137	0.13 (0.30)	0.46 (-0.26, 1.18)	0.2108	0.13 (-0.07, 0.34)	0.2077	
	>=65 years	177	16.1 (4.72)	177	0.50 (0.26)	80	17.2 (4.48)	80	0.72 (0.40)	-0.22 (-1.15, 0.71)	0.6449	-0.06 (-0.33, 0.20)	0.6407	
	Region													0.2736
	North America	165	16.9 (4.61)	165	0.92 (0.28)	97	16.5 (5.02)	97	0.68 (0.37)	0.24 (-0.67, 1.15)	0.6057	0.07 (-0.18, 0.32)	0.6028	
	Europe	207	16.0 (4.76)	207	0.32 (0.22)	92	16.3 (4.55)	92	0.32 (0.34)	0.01 (-0.78, 0.79)	0.9860	0.00 (-0.24, 0.25)	0.9858	
	Asia Pacific	64	15.4 (4.36)	64	0.57 (0.47)	28	18.0 (3.98)	28	-0.98 (0.72)	1.55 (-0.16, 3.26)	0.0757	0.41 (-0.04, 0.86)	0.0750	
	Race													0.1604
	White	336	16.4 (4.62)	336	0.75 (0.18)	167	16.4 (4.80)	167	0.51 (0.26)	0.24 (-0.38, 0.86)	0.4500	0.07 (-0.11, 0.26)	0.4448	
	Asian	65	14.8 (4.87)	65	0.66 (0.50)	30	17.7 (4.64)	30	-0.84 (0.76)	1.50 (-0.32, 3.31)	0.1057	0.36 (-0.07, 0.80)	0.1032	
	Black	8	19.5 (4.54)	8	-1.35 (1.23)	3	16.3 (2.08)	3	2.53 (2.03)	-3.88 (-8.72, 0.96)	0.1149	-1.02 (-2.45, 0.41)	0.1627	
	Other	27	17.9 (3.80)	27	-1.03 (0.77)	17	17.1 (4.30)	17	-0.43 (0.97)	-0.60 (-3.03, 1.84)	0.6294	-0.15 (-0.75, 0.46)	0.6352	
	ECOG Performance Status													0.7862
	0	253	16.4 (4.54)	253	0.46 (0.21)	99	16.5 (4.98)	99	0.29 (0.35)	0.17 (-0.63, 0.98)	0.6769	0.05 (-0.18, 0.28)	0.6746	
	1/2	183	16.1 (4.85)	183	0.71 (0.25)	118	16.7 (4.50)	118	0.38 (0.33)	0.33 (-0.48, 1.13)	0.4241	0.10 (-0.14, 0.33)	0.4212	
	Bone-only disease at baseline													0.2893
	Yes	102	16.3 (4.59)	102	0.24 (0.30)	47	15.7 (5.67)	47	0.58 (0.48)	-0.34 (-1.44, 0.77)	0.5518	-0.11 (-0.45, 0.24)	0.5429	
	No	334	16.3 (4.70)	334	0.65 (0.19)	170	16.9 (4.40)	170	0.29 (0.28)	0.36 (-0.30, 1.02)	0.2843	0.10 (-0.08, 0.29)	0.2813	
	Number of disease sites													0.0431
	1	137	16.3 (4.45)	137	0.20 (0.27)	64	15.7 (5.36)	64	0.70 (0.41)	-0.50 (-1.46, 0.47)	0.3131	-0.15 (-0.45, 0.14)	0.3070	
	2	115	15.8 (4.64)	115	0.64 (0.32)	52	17.3 (3.94)	52	-0.78 (0.50)	1.42 (0.25, 2.58)	0.0173	0.40 (0.07, 0.73)	0.0170	
	>=3	184	16.6 (4.84)	184	0.76 (0.26)	101	16.8 (4.59)	101	0.70 (0.36)	0.06 (-0.81, 0.93)	0.8905	0.02 (-0.23, 0.26)	0.8899	
	Measureable Disease													0.1130
	Yes	331	16.3 (4.71)	331	0.65 (0.19)	167	16.9 (4.37)	167	0.20 (0.28)	0.44 (-0.22, 1.11)	0.1925	0.12 (-0.06, 0.31)	0.1898	
	No	105	16.3 (4.56)	105	0.26 (0.30)	50	15.6 (5.65)	50	0.84 (0.46)	-0.58 (-1.66, 0.50)	0.2905	-0.19 (-0.52, 0.15)	0.2805	
	Prior Chemotherapy													0.5030
	Yes	211	15.5 (4.73)	211	0.17 (0.24)	106	16.4 (4.84)	106	0.12 (0.35)	0.05 (-0.78, 0.87)	0.9068	0.01 (-0.22, 0.25)	0.9055	
	No	225	17.1 (4.47)	225	0.96 (0.22)	111	16.8 (4.60)	111	0.53 (0.32)	0.43 (-0.33, 1.19)	0.2645	0.13 (-0.10, 0.36)	0.2612	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.7844
	Aromatase-Inhibitor	90	15.5 (5.39)	90	0.32 (0.38)	45	16.9 (4.44)	45	0.13 (0.56)	0.19 (-1.13, 1.51)	0.7730	0.05 (-0.30, 0.41)	0.7705	
	Anti-estrogen	155	15.9 (4.62)	155	0.30 (0.26)	72	15.4 (5.24)	72	-0.12 (0.41)	0.42 (-0.54, 1.38)	0.3900	0.12 (-0.15, 0.40)	0.3816	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Emotional Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)							
		Baseline				Baseline							
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value Interaction p-Value [3]
Emotional Well-Being Score	Other	4	16.0 (5.72)	4	NE	6	17.7 (4.89)	6	NE	NE		NE	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.1629
Visceral	135/ 217 (62.2)	7.5 (4.1, 13.3)	54/ 107 (50.5)	11.2 (5.6, 31.3)	1.19 (0.87, 1.63)	0.2764	
Non-Visceral	139/ 222 (62.6)	9.2 (7.2, 12.1)	72/ 111 (64.9)	11.1 (3.8, 18.4)	0.87 (0.65, 1.15)	0.3350	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.5828
De Novo Metastatic	87/ 145 (60.0)	9.7 (6.9, 18.7)	40/ 72 (55.6)	16.8 (7.4, 22.7)	1.13 (0.78, 1.65)	0.5203	
<= 12 Months	55/ 89 (61.8)	7.9 (3.7, 13.2)	27/ 43 (62.8)	5.7 (2.1, 20.0)	0.85 (0.54, 1.36)	0.5196	
> 12 Months	132/ 205 (64.4)	7.6 (5.1, 12.8)	59/ 103 (57.3)	11.2 (3.7, 16.6)	0.98 (0.72, 1.34)	0.9412	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9925
Prior Hormonal Therapy	162/ 252 (64.3)	7.5 (5.1, 11.1)	71/ 125 (56.8)	9.3 (3.7, 14.9)	1.01 (0.77, 1.34)	0.8833	
No Prior Hormonal Therapy	112/ 187 (59.9)	11.1 (6.9, 18.7)	55/ 93 (59.1)	14.9 (7.3, 22.5)	0.98 (0.71, 1.35)	0.8891	
Age							0.3459
<65 years	162/ 260 (62.3)	7.7 (5.6, 11.5)	76/ 137 (55.5)	14.2 (5.6, 22.7)	1.08 (0.82, 1.42)	0.5711	
>=65 years	112/ 179 (62.6)	9.2 (5.6, 13.3)	50/ 81 (61.7)	9.2 (3.8, 14.8)	0.87 (0.62, 1.22)	0.4326	
Region							0.8937
North America	99/ 166 (59.6)	11.2 (5.6, 17.6)	53/ 97 (54.6)	11.5 (5.7, 25.4)	1.02 (0.73, 1.43)	0.8983	
Europe	136/ 209 (65.1)	7.4 (3.9, 9.3)	56/ 93 (60.2)	11.0 (3.7, 18.4)	1.00 (0.73, 1.37)	0.9648	
Asia Pacific	39/ 64 (60.9)	11.1 (5.6, 14.2)	17/ 28 (60.7)	12.9 (1.9, 37.5)	0.91 (0.51, 1.61)	0.7750	
Race							0.3703
White	206/ 339 (60.8)	9.5 (7.2, 13.3)	98/ 168 (58.3)	11.0 (5.6, 16.7)	0.92 (0.72, 1.17)	0.5039	
Asian	41/ 65 (63.1)	8.6 (4.8, 14.2)	18/ 30 (60.0)	7.4 (1.9, 37.5)	0.96 (0.55, 1.68)	0.9266	
Black	6/ 8 (75.0)	3.5 (0.9, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Other	21/ 27 (77.8)	3.7 (1.0, 7.7)	10/ 17 (58.8)	12.9 (1.8, NE)	1.82 (0.85, 3.90)	0.1174	
ECOG Performance Status							0.7316
0	162/ 254 (63.8)	9.2 (6.9, 13.1)	58/ 100 (58.0)	12.9 (3.8, 18.4)	1.05 (0.77, 1.41)	0.7457	
1/2	112/ 185 (60.5)	7.5 (4.9, 11.8)	68/ 118 (57.6)	9.3 (5.6, 20.3)	0.95 (0.70, 1.29)	0.7479	
Bone-only disease at baseline							0.9723
Yes	69/ 102 (67.6)	8.1 (4.0, 13.1)	30/ 48 (62.5)	11.0 (2.1, 27.6)	1.00 (0.65, 1.53)	0.9825	
No	205/ 337 (60.8)	8.6 (6.0, 12.8)	96/ 170 (56.5)	11.2 (5.6, 16.8)	1.01 (0.79, 1.28)	0.9556	
Number of disease sites							0.2041
1	90/ 137 (65.7)	8.1 (5.1, 13.2)	38/ 65 (58.5)	11.0 (3.7, 27.6)	1.03 (0.71, 1.51)	0.8484	
2	71/ 116 (61.2)	7.4 (3.9, 12.1)	37/ 52 (71.2)	5.5 (1.9, 12.9)	0.75 (0.50, 1.12)	0.1601	
>=3	113/ 186 (60.8)	9.7 (6.0, 14.3)	51/ 101 (50.5)	14.9 (7.5, 22.5)	1.17 (0.84, 1.63)	0.3449	
Measureable Disease							0.7125
Yes	203/ 334 (60.8)	8.6 (6.0, 12.8)	96/ 167 (57.5)	11.1 (5.6, 16.7)	0.98 (0.77, 1.25)	0.8847	
No	71/ 105 (67.6)	8.1 (4.0, 11.8)	30/ 51 (58.8)	16.6 (2.1, 27.6)	1.08 (0.70, 1.65)	0.7139	
Prior Chemotherapy							0.7828
Yes	139/ 211 (65.9)	5.8 (3.7, 11.1)	64/ 107 (59.8)	7.3 (3.7, 14.8)	0.99 (0.74, 1.34)	0.9990	
No	135/ 228 (59.2)	11.1 (7.5, 16.6)	62/ 111 (55.9)	16.7 (7.5, 22.7)	1.02 (0.75, 1.37)	0.9150	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4426
Aromatase-Inhibitor	56/ 90 (62.2)	7.9 (3.7, 18.9)	28/ 45 (62.2)	3.7 (1.8, 11.5)	0.79 (0.50, 1.25)	0.3381	
Anti-estrogen	101/ 155 (65.2)	7.4 (4.0, 9.3)	39/ 73 (53.4)	9.3 (3.6, 31.3)	1.14 (0.79, 1.65)	0.4538	
Other	3/ 4 (75.0)	10.5 (1.0, NE)	4/ 6 (66.7)	14.2 (3.7, 20.0)	2.20 (0.36, 13.34)	0.3776	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.9369
Visceral	81/ 217 (37.3)	NE (27.1, NE)	41/ 107 (38.3)	26.0 (14.8, NE)	0.86 (0.59, 1.26)	0.4439	
Non-Visceral	95/ 222 (42.8)	42.6 (26.2, NE)	48/ 111 (43.2)	28.1 (16.6, NE)	0.87 (0.61, 1.23)	0.4188	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.6246
De Novo Metastatic	54/ 145 (37.2)	42.6 (26.3, NE)	28/ 72 (38.9)	31.5 (22.2, NE)	0.93 (0.59, 1.47)	0.7582	
<= 12 Months	37/ 89 (41.6)	27.1 (11.4, NE)	20/ 43 (46.5)	16.5 (5.5, 38.6)	0.68 (0.40, 1.18)	0.1808	
> 12 Months	85/ 205 (41.5)	NE (15.2, NE)	41/ 103 (39.8)	26.0 (16.7, NE)	0.91 (0.62, 1.32)	0.6140	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9394
Prior Hormonal Therapy	104/ 252 (41.3)	37.1 (15.2, NE)	50/ 125 (40.0)	26.0 (16.6, 38.6)	0.88 (0.63, 1.24)	0.4779	
No Prior Hormonal Therapy	72/ 187 (38.5)	42.6 (27.8, NE)	39/ 93 (41.9)	28.1 (16.7, NE)	0.84 (0.56, 1.24)	0.3663	
Age							0.9952
<65 years	100/ 260 (38.5)	42.6 (26.3, NE)	54/ 137 (39.4)	32.1 (16.7, NE)	0.86 (0.62, 1.20)	0.3907	
>=65 years	76/ 179 (42.5)	37.1 (15.2, NE)	35/ 81 (43.2)	24.0 (14.8, 31.8)	0.85 (0.57, 1.28)	0.4383	
Region							0.2810
North America	64/ 166 (38.6)	42.6 (26.2, NE)	32/ 97 (33.0)	34.1 (26.0, NE)	1.00 (0.65, 1.53)	0.9975	
Europe	90/ 209 (43.1)	NE (18.5, NE)	42/ 93 (45.2)	24.0 (11.2, NE)	0.86 (0.59, 1.24)	0.4180	
Asia Pacific	22/ 64 (34.4)	NE (14.2, NE)	15/ 28 (53.6)	14.8 (5.5, NE)	0.57 (0.30, 1.11)	0.0924	
Race							0.5953
White	132/ 339 (38.9)	42.6 (33.3, NE)	68/ 168 (40.5)	27.5 (16.8, 38.6)	0.82 (0.61, 1.10)	0.1812	
Asian	25/ 65 (38.5)	NE (11.9, NE)	14/ 30 (46.7)	14.8 (5.6, 34.1)	0.74 (0.38, 1.42)	0.3599	
Black	4/ 8 (50.0)	9.2 (0.9, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Other	15/ 27 (55.6)	9.3 (3.7, NE)	7/ 17 (41.2)	16.7 (2.1, NE)	1.60 (0.65, 3.93)	0.2990	
ECOG Performance Status							0.6292
0	102/ 254 (40.2)	42.6 (26.3, NE)	44/ 100 (44.0)	31.5 (14.2, NE)	0.82 (0.57, 1.16)	0.2638	
1/2	74/ 185 (40.0)	NE (26.3, NE)	45/ 118 (38.1)	26.0 (22.2, 35.3)	0.90 (0.62, 1.31)	0.5938	
Bone-only disease at baseline							0.1679
Yes	48/ 102 (47.1)	26.3 (13.1, NE)	16/ 48 (33.3)	NE (16.6, NE)	1.23 (0.70, 2.16)	0.4703	
No	128/ 337 (38.0)	42.6 (33.3, NE)	73/ 170 (42.9)	26.0 (16.7, 34.1)	0.78 (0.59, 1.05)	0.0963	
Number of disease sites							0.0228
1	66/ 137 (48.2)	26.3 (13.1, NE)	24/ 65 (36.9)	32.1 (16.6, NE)	1.17 (0.73, 1.87)	0.5120	
2	37/ 116 (31.9)	42.6 (42.6, NE)	29/ 52 (55.8)	16.5 (5.5, 34.1)	0.48 (0.30, 0.79)	0.0031	
>=3	73/ 186 (39.2)	NE (20.9, NE)	36/ 101 (35.6)	31.5 (22.2, NE)	0.98 (0.66, 1.47)	0.9379	
Measureable Disease							0.1040
Yes	127/ 334 (38.0)	42.6 (33.3, NE)	73/ 167 (43.7)	26.0 (16.5, 31.8)	0.77 (0.58, 1.03)	0.0721	
No	49/ 105 (46.7)	27.8 (13.1, NE)	16/ 51 (31.4)	NE (16.7, NE)	1.31 (0.74, 2.30)	0.3473	
Prior Chemotherapy							0.7159
Yes	91/ 211 (43.1)	37.1 (14.9, NE)	44/ 107 (41.1)	24.4 (14.2, NE)	0.93 (0.65, 1.33)	0.6974	
No	85/ 228 (37.3)	42.6 (27.8, NE)	45/ 111 (40.5)	31.5 (16.7, NE)	0.81 (0.56, 1.16)	0.2477	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9820
Aromatase-Inhibitor	41/ 90 (45.6)	35.5 (11.5, NE)	19/ 45 (42.2)	26.0 (5.6, NE)	0.91 (0.53, 1.58)	0.7469	
Anti-estrogen	62/ 155 (40.0)	NE (15.2, NE)	29/ 73 (39.7)	26.0 (16.5, NE)	0.86 (0.55, 1.33)	0.5089	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	3/ 6 (50.0)	14.2 (3.7, NE)	NE		

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Functional Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=218) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Functional Well-Being Score	Disease Site [Stratification]													0.7038
	Visceral	214	17.5 (5.89)	214	0.07 (0.27)	107	18.6 (5.60)	107	0.40 (0.40)	-0.33 (-1.28, 0.62)	0.4962	-0.08 (-0.31, 0.15)	0.4919	
	Non-Visceral	222	17.5 (6.16)	222	0.09 (0.31)	109	17.9 (6.31)	109	0.14 (0.46)	-0.05 (-1.13, 1.03)	0.9267	-0.01 (-0.24, 0.22)	0.9261	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.2390
	De Novo Metastatic	144	17.8 (5.89)	144	0.17 (0.34)	72	19.4 (5.33)	72	0.83 (0.49)	-0.66 (-1.83, 0.52)	0.2742	-0.16 (-0.44, 0.12)	0.2730	
	<= 12 Months	89	17.4 (5.76)	89	-0.29 (0.45)	43	16.9 (6.73)	43	0.69 (0.71)	-0.98 (-2.62, 0.65)	0.2388	-0.22 (-0.59, 0.14)	0.2282	
	> 12 Months	203	17.4 (6.25)	203	0.16 (0.32)	101	18.0 (5.96)	101	-0.31 (0.47)	0.47 (-0.64, 1.58)	0.4038	0.10 (-0.14, 0.34)	0.4001	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.9279
	Prior Hormonal Therapy	250	17.3 (6.04)	250	-0.08 (0.27)	123	17.7 (6.30)	123	0.11 (0.41)	-0.19 (-1.15, 0.78)	0.7067	-0.04 (-0.26, 0.17)	0.7020	
	No Prior Hormonal Therapy	186	17.8 (6.01)	186	0.27 (0.32)	93	19.0 (5.45)	93	0.52 (0.46)	-0.25 (-1.36, 0.85)	0.6534	-0.06 (-0.31, 0.19)	0.6523	
	Age													0.1098
	<65 years	259	17.6 (5.97)	259	0.41 (0.27)	137	18.4 (5.59)	137	0.12 (0.39)	0.28 (-0.65, 1.22)	0.5542	0.06 (-0.14, 0.27)	0.5513	
	>=65 years	177	17.4 (6.11)	177	-0.42 (0.31)	79	18.0 (6.60)	79	0.49 (0.49)	-0.92 (-2.05, 0.22)	0.1133	-0.22 (-0.48, 0.05)	0.1091	
	Region													0.2204
	North America	166	18.5 (5.99)	166	0.23 (0.32)	97	18.8 (6.13)	97	1.12 (0.44)	-0.89 (-1.96, 0.19)	0.1051	-0.21 (-0.46, 0.04)	0.1033	
	Europe	206	16.4 (5.67)	206	-0.14 (0.30)	91	17.4 (5.69)	91	-0.49 (0.46)	0.36 (-0.73, 1.44)	0.5196	0.08 (-0.16, 0.33)	0.5158	
	Asia Pacific	64	18.3 (6.68)	64	0.32 (0.55)	28	19.1 (6.13)	28	-0.15 (0.85)	0.47 (-1.51, 2.46)	0.6413	0.11 (-0.34, 0.55)	0.6413	
	Race													0.3612
	White	337	17.6 (5.78)	337	0.01 (0.23)	166	18.1 (5.99)	166	0.62 (0.35)	-0.61 (-1.43, 0.22)	0.1481	-0.14 (-0.32, 0.05)	0.1433	
	Asian	65	17.4 (7.38)	65	0.32 (0.60)	30	19.7 (5.98)	30	-0.22 (0.91)	0.54 (-1.61, 2.69)	0.6226	0.11 (-0.32, 0.54)	0.6209	
	Black	8	18.2 (3.74)	8	-0.08 (1.70)	3	23.7 (3.79)	3	0.07 (3.04)	-0.15 (-7.61, 7.30)	0.9677	-0.03 (-1.36, 1.30)	0.9666	
	Other	26	17.1 (6.26)	26	0.12 (0.68)	17	16.9 (5.48)	17	-1.14 (0.84)	1.26 (-0.86, 3.38)	0.2435	0.36 (-0.26, 0.97)	0.2559	
	ECOG Performance Status													0.5123
	0	252	18.7 (5.77)	252	-0.30 (0.27)	98	19.8 (5.16)	98	-0.36 (0.44)	0.06 (-0.96, 1.07)	0.9116	0.01 (-0.22, 0.25)	0.9109	
	1/2	184	15.9 (5.99)	184	0.56 (0.32)	118	17.0 (6.31)	118	0.99 (0.42)	-0.43 (-1.47, 0.61)	0.4203	-0.10 (-0.33, 0.14)	0.4164	
	Bone-only disease at baseline													0.4483
	Yes	102	18.1 (5.87)	102	-0.30 (0.43)	46	16.5 (6.73)	46	0.41 (0.69)	-0.71 (-2.30, 0.88)	0.3817	-0.16 (-0.51, 0.19)	0.3721	
	No	334	17.3 (6.07)	334	0.19 (0.24)	170	18.7 (5.67)	170	0.21 (0.34)	-0.02 (-0.83, 0.79)	0.9636	-0.00 (-0.19, 0.18)	0.9634	
	Number of disease sites													0.6224
	1	135	18.3 (5.99)	135	-0.38 (0.37)	63	16.9 (6.42)	63	0.25 (0.57)	-0.63 (-1.97, 0.71)	0.3573	-0.14 (-0.44, 0.16)	0.3504	
	2	116	17.5 (5.68)	116	-0.20 (0.39)	52	19.1 (5.48)	52	0.13 (0.61)	-0.33 (-1.76, 1.09)	0.6474	-0.08 (-0.40, 0.25)	0.6443	
	>=3	185	17.0 (6.22)	185	0.58 (0.32)	101	18.7 (5.82)	101	0.38 (0.44)	0.20 (-0.88, 1.28)	0.7188	0.04 (-0.20, 0.29)	0.7168	
	Measureable Disease													0.5810
	Yes	331	17.4 (6.08)	331	0.17 (0.24)	167	18.7 (5.68)	167	0.23 (0.34)	-0.06 (-0.87, 0.76)	0.8945	-0.01 (-0.20, 0.17)	0.8938	
	No	105	18.0 (5.85)	105	-0.22 (0.43)	49	16.6 (6.64)	49	0.33 (0.67)	-0.55 (-2.10, 1.00)	0.4878	-0.12 (-0.46, 0.22)	0.4790	
	Prior Chemotherapy													0.7563
	Yes	209	16.9 (5.87)	209	-0.05 (0.29)	105	18.1 (5.88)	105	0.02 (0.42)	-0.07 (-1.08, 0.94)	0.8946	-0.02 (-0.25, 0.22)	0.8935	
	No	227	18.0 (6.13)	227	0.21 (0.29)	111	18.4 (6.07)	111	0.51 (0.43)	-0.30 (-1.32, 0.73)	0.5705	-0.07 (-0.29, 0.16)	0.5673	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.1979
	Aromatase-Inhibitor	90	17.5 (6.36)	90	-0.12 (0.47)	44	18.1 (6.28)	44	-0.79 (0.72)	0.67 (-1.02, 2.35)	0.4365	0.15 (-0.22, 0.51)	0.4303	
	Anti-estrogen	153	17.2 (5.90)	153	-0.03 (0.34)	72	17.1 (6.38)	72	0.73 (0.53)	-0.76 (-1.99, 0.47)	0.2237	-0.18 (-0.46, 0.10)	0.2165	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Functional Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)							
		Baseline				Baseline							
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	Interaction p-Value [3]
Functional Well-Being Score	Other	4	21.5 (4.65)	4	1.01 (2.50)	6	23.2 (3.13)	6	-2.73 (2.16)	3.74 (-2.86, 10.33)	0.2627	0.65 (-0.67, 1.97)	0.3327

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.9389
Visceral	142/ 217 (65.4)	6.8 (3.7, 9.3)	66/ 107 (61.7)	3.7 (1.9, 12.9)	0.91 (0.68, 1.22)	0.5326	
Non-Visceral	154/ 222 (69.4)	4.8 (3.7, 7.6)	78/ 111 (70.3)	3.7 (2.0, 7.5)	0.89 (0.67, 1.16)	0.4097	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8061
De Novo Metastatic	98/ 145 (67.6)	6.7 (3.7, 9.4)	51/ 72 (70.8)	5.7 (1.9, 11.1)	0.88 (0.63, 1.24)	0.4698	
<= 12 Months	62/ 89 (69.7)	3.7 (1.9, 7.4)	27/ 43 (62.8)	5.3 (1.9, 9.2)	1.02 (0.65, 1.61)	0.9090	
> 12 Months	136/ 205 (66.3)	5.7 (3.8, 9.2)	66/ 103 (64.1)	3.6 (1.9, 7.4)	0.86 (0.64, 1.15)	0.3276	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5653
Prior Hormonal Therapy	173/ 252 (68.7)	4.2 (3.6, 6.2)	79/ 125 (63.2)	3.7 (1.9, 7.4)	0.95 (0.72, 1.23)	0.7194	
No Prior Hormonal Therapy	123/ 187 (65.8)	7.6 (3.8, 11.2)	65/ 93 (69.9)	5.5 (1.9, 9.2)	0.83 (0.62, 1.13)	0.2445	
Age							0.5814
<65 years	172/ 260 (66.2)	5.7 (3.7, 9.2)	92/ 137 (67.2)	3.7 (1.9, 9.2)	0.85 (0.66, 1.10)	0.2325	
>=65 years	124/ 179 (69.3)	4.8 (3.7, 7.9)	52/ 81 (64.2)	5.6 (1.9, 7.5)	0.95 (0.69, 1.32)	0.7997	
Region							0.9056
North America	110/ 166 (66.3)	6.2 (3.7, 9.4)	59/ 97 (60.8)	3.7 (1.9, 7.4)	0.93 (0.68, 1.27)	0.6727	
Europe	146/ 209 (69.9)	4.4 (3.7, 7.7)	66/ 93 (71.0)	3.7 (1.9, 9.2)	0.87 (0.65, 1.16)	0.3694	
Asia Pacific	40/ 64 (62.5)	4.9 (1.9, 19.3)	19/ 28 (67.9)	3.7 (1.0, 18.4)	0.82 (0.47, 1.42)	0.4648	
Race							0.8512
White	228/ 339 (67.3)	6.2 (3.8, 8.8)	108/ 168 (64.3)	3.7 (2.7, 7.4)	0.92 (0.73, 1.15)	0.4779	
Asian	42/ 65 (64.6)	4.0 (1.9, 10.4)	22/ 30 (73.3)	1.9 (1.0, 11.1)	0.75 (0.45, 1.27)	0.2924	
Black	7/ 8 (87.5)	5.6 (0.9, 6.7)	2/ 3 (66.7)	1.9 (0.9, NE)	1.06 (0.22, 5.16)	0.9292	
Other	19/ 27 (70.4)	5.6 (1.9, 18.9)	12/ 17 (70.6)	7.4 (1.8, 18.7)	0.96 (0.47, 1.99)	0.9306	
ECOG Performance Status							0.8087
0	180/ 254 (70.9)	4.8 (3.7, 7.4)	72/ 100 (72.0)	3.7 (1.9, 7.4)	0.85 (0.64, 1.12)	0.2787	
1/2	116/ 185 (62.7)	7.4 (3.8, 9.5)	72/ 118 (61.0)	3.7 (1.9, 11.1)	0.91 (0.68, 1.23)	0.5386	
Bone-only disease at baseline							0.4997
Yes	72/ 102 (70.6)	3.8 (1.9, 7.5)	30/ 48 (62.5)	3.7 (1.0, 18.4)	1.02 (0.66, 1.56)	0.8909	
No	224/ 337 (66.5)	6.0 (3.8, 8.5)	114/ 170 (67.1)	3.7 (1.9, 7.4)	0.86 (0.68, 1.07)	0.1867	
Number of disease sites							0.9296
1	97/ 137 (70.8)	3.8 (3.6, 7.1)	45/ 65 (69.2)	3.7 (1.8, 7.4)	0.89 (0.62, 1.26)	0.5590	
2	82/ 116 (70.7)	4.2 (1.9, 11.1)	35/ 52 (67.3)	3.7 (1.9, 9.2)	0.96 (0.65, 1.43)	0.8380	
>=3	117/ 186 (62.9)	7.6 (5.6, 11.2)	64/ 101 (63.4)	5.6 (1.9, 14.8)	0.85 (0.63, 1.16)	0.3127	
Measureable Disease							0.4462
Yes	222/ 334 (66.5)	6.0 (4.0, 8.8)	112/ 167 (67.1)	3.7 (1.9, 7.4)	0.85 (0.68, 1.07)	0.1723	
No	74/ 105 (70.5)	3.8 (1.9, 7.5)	32/ 51 (62.7)	3.7 (1.8, 18.4)	1.03 (0.68, 1.56)	0.8610	
Prior Chemotherapy							0.6443
Yes	144/ 211 (68.2)	4.9 (3.7, 7.5)	67/ 107 (62.6)	3.7 (1.9, 7.4)	0.95 (0.71, 1.27)	0.7639	
No	152/ 228 (66.7)	6.7 (3.7, 8.8)	77/ 111 (69.4)	5.6 (1.9, 9.2)	0.85 (0.65, 1.12)	0.2445	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2837
Aromatase-Inhibitor	60/ 90 (66.7)	5.5 (3.5, 7.6)	31/ 45 (68.9)	2.8 (1.0, 5.6)	0.73 (0.48, 1.13)	0.1808	
Anti-estrogen	107/ 155 (69.0)	4.2 (2.3, 8.1)	43/ 73 (58.9)	5.5 (3.6, 14.8)	1.12 (0.78, 1.59)	0.5431	
Other	3/ 4 (75.0)	8.0 (2.3, NE)	4/ 6 (66.7)	1.4 (1.0, NE)	0.67 (0.15, 3.05)	0.6176	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.2316
Visceral	86/ 217 (39.6)	28.6 (20.5, NE)	32/ 107 (29.9)	NE (18.7, NE)	1.14 (0.76, 1.71)	0.4946	
Non-Visceral	92/ 222 (41.4)	34.0 (24.2, NE)	49/ 111 (44.1)	27.5 (18.4, 36.9)	0.81 (0.57, 1.15)	0.2379	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.6117
De Novo Metastatic	62/ 145 (42.8)	26.3 (15.7, NE)	27/ 72 (37.5)	29.5 (20.5, NE)	1.14 (0.72, 1.79)	0.5625	
<= 12 Months	32/ 89 (36.0)	28.2 (19.8, NE)	14/ 43 (32.6)	18.6 (16.6, NE)	0.86 (0.46, 1.62)	0.6296	
> 12 Months	84/ 205 (41.0)	34.0 (24.2, NE)	40/ 103 (38.8)	NE (11.1, NE)	0.86 (0.59, 1.25)	0.4377	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5598
Prior Hormonal Therapy	99/ 252 (39.3)	28.6 (24.2, NE)	45/ 125 (36.0)	NE (16.6, NE)	0.88 (0.61, 1.25)	0.4799	
No Prior Hormonal Therapy	79/ 187 (42.2)	36.9 (20.3, NE)	36/ 93 (38.7)	29.5 (20.5, NE)	1.02 (0.69, 1.52)	0.8961	
Age							0.0296
<65 years	97/ 260 (37.3)	36.9 (26.2, NE)	56/ 137 (40.9)	26.0 (18.4, NE)	0.74 (0.53, 1.02)	0.0691	
>=65 years	81/ 179 (45.3)	26.2 (16.1, NE)	25/ 81 (30.9)	NE (20.4, NE)	1.37 (0.88, 2.15)	0.1567	
Region							0.4930
North America	68/ 166 (41.0)	27.6 (20.5, NE)	30/ 97 (30.9)	NE (25.4, NE)	1.14 (0.74, 1.75)	0.5384	
Europe	85/ 209 (40.7)	28.6 (24.2, NE)	39/ 93 (41.9)	26.0 (14.7, NE)	0.82 (0.56, 1.20)	0.3064	
Asia Pacific	25/ 64 (39.1)	NE (10.6, NE)	12/ 28 (42.9)	29.5 (1.9, NE)	0.84 (0.42, 1.67)	0.6377	
Race							0.5171
White	137/ 339 (40.4)	33.4 (26.2, NE)	58/ 168 (34.5)	36.9 (20.5, NE)	0.99 (0.73, 1.34)	0.9583	
Asian	26/ 65 (40.0)	NE (10.6, NE)	14/ 30 (46.7)	18.6 (1.9, NE)	0.73 (0.38, 1.41)	0.3781	
Black	2/ 8 (25.0)	NE (0.9, NE)	2/ 3 (66.7)	28.1 (0.9, 28.1)	0.38 (0.05, 2.71)	0.3198	
Other	13/ 27 (48.1)	18.9 (8.6, NE)	7/ 17 (41.2)	26.0 (5.6, NE)	1.32 (0.52, 3.32)	0.5521	
ECOG Performance Status							0.1940
0	111/ 254 (43.7)	28.1 (22.1, NE)	36/ 100 (36.0)	NE (18.6, NE)	1.11 (0.76, 1.61)	0.5688	
1/2	67/ 185 (36.2)	NE (22.8, NE)	45/ 118 (38.1)	27.5 (18.6, NE)	0.78 (0.54, 1.15)	0.2091	
Bone-only disease at baseline							0.6891
Yes	43/ 102 (42.2)	NE (18.6, NE)	17/ 48 (35.4)	NE (11.1, NE)	1.05 (0.60, 1.84)	0.8615	
No	135/ 337 (40.1)	29.0 (24.8, NE)	64/ 170 (37.6)	35.3 (18.7, NE)	0.91 (0.68, 1.23)	0.5825	
Number of disease sites							0.8807
1	59/ 137 (43.1)	28.1 (18.6, NE)	27/ 65 (41.5)	27.5 (11.0, NE)	0.90 (0.57, 1.42)	0.6605	
2	51/ 116 (44.0)	26.1 (18.7, NE)	19/ 52 (36.5)	20.5 (9.2, NE)	1.05 (0.62, 1.78)	0.8406	
>=3	68/ 186 (36.6)	NE (26.2, NE)	35/ 101 (34.7)	36.9 (18.7, NE)	0.90 (0.60, 1.35)	0.6126	
Measureable Disease							0.7971
Yes	135/ 334 (40.4)	28.6 (22.8, NE)	63/ 167 (37.7)	35.3 (18.7, NE)	0.92 (0.69, 1.25)	0.6336	
No	43/ 105 (41.0)	NE (19.8, NE)	18/ 51 (35.3)	NE (11.1, NE)	1.01 (0.58, 1.76)	0.9580	
Prior Chemotherapy							0.3013
Yes	79/ 211 (37.4)	34.0 (26.2, NE)	40/ 107 (37.4)	NE (18.4, NE)	0.81 (0.55, 1.19)	0.2892	
No	99/ 228 (43.4)	27.6 (20.3, NE)	41/ 111 (36.9)	29.5 (20.4, NE)	1.07 (0.74, 1.54)	0.6877	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8185
Aromatase-Inhibitor	36/ 90 (40.0)	34.0 (14.5, NE)	19/ 45 (42.2)	NE (7.4, NE)	0.77 (0.44, 1.34)	0.3567	
Anti-estrogen	60/ 155 (38.7)	28.1 (22.1, NE)	24/ 73 (32.9)	NE (16.6, NE)	0.92 (0.57, 1.48)	0.7334	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 6 (33.3)	NE (1.0, NE)	NE		

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Physical Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)								
		Baseline				Baseline								Interaction
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	p-Value [3]
Physical Well-Being Score	Disease Site [Stratification]													0.6997
	Visceral	215	21.7 (5.60)	215	-0.51 (0.27)	106	22.0 (5.68)	106	-0.31 (0.39)	-0.20 (-1.12, 0.72)	0.6727	-0.05 (-0.28, 0.18)	0.6713	
	Non-Visceral	221	22.1 (5.34)	221	-0.92 (0.28)	111	21.7 (5.12)	111	-0.46 (0.41)	-0.46 (-1.42, 0.50)	0.3484	-0.11 (-0.34, 0.12)	0.3455	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.0571
	De Novo Metastatic	143	21.8 (5.66)	143	-0.10 (0.29)	72	23.0 (4.76)	72	0.68 (0.41)	-0.79 (-1.77, 0.19)	0.1158	-0.23 (-0.51, 0.06)	0.1160	
	<= 12 Months	89	21.5 (5.28)	89	-0.44 (0.43)	42	20.6 (5.93)	42	-1.84 (0.69)	1.40 (-0.18, 2.98)	0.0828	0.33 (-0.04, 0.70)	0.0788	
	> 12 Months	204	22.1 (5.42)	204	-1.26 (0.31)	103	21.5 (5.47)	103	-0.64 (0.45)	-0.62 (-1.68, 0.44)	0.2485	-0.14 (-0.38, 0.10)	0.2454	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.9790
	Prior Hormonal Therapy	252	21.8 (5.35)	252	-1.23 (0.26)	124	21.2 (5.75)	124	-0.90 (0.40)	-0.33 (-1.27, 0.60)	0.4812	-0.08 (-0.29, 0.14)	0.4766	
	No Prior Hormonal Therapy	184	21.9 (5.64)	184	-0.03 (0.27)	93	22.7 (4.77)	93	0.29 (0.39)	-0.32 (-1.26, 0.62)	0.5087	-0.08 (-0.33, 0.17)	0.5074	
	Age													0.1049
	<65 years	260	21.9 (5.53)	260	-0.56 (0.25)	137	21.9 (5.29)	137	-0.67 (0.36)	0.11 (-0.75, 0.97)	0.8028	0.03 (-0.18, 0.23)	0.8017	
	>=65 years	176	21.8 (5.39)	176	-1.01 (0.30)	80	21.7 (5.58)	80	0.03 (0.46)	-1.03 (-2.11, 0.05)	0.0609	-0.25 (-0.52, 0.01)	0.0605	
	Region													0.3408
	North America	166	22.0 (5.66)	166	-0.62 (0.33)	96	21.4 (6.00)	96	0.32 (0.45)	-0.94 (-2.03, 0.16)	0.0928	-0.22 (-0.47, 0.04)	0.0922	
	Europe	206	21.4 (5.33)	206	-0.55 (0.27)	93	22.2 (4.74)	93	-0.61 (0.42)	0.06 (-0.91, 1.04)	0.9008	0.02 (-0.23, 0.26)	0.9002	
	Asia Pacific	64	23.2 (5.21)	64	-1.61 (0.49)	28	22.1 (5.26)	28	-1.82 (0.76)	0.21 (-1.56, 1.97)	0.8174	0.05 (-0.39, 0.50)	0.8177	
	Race													0.1548
	White	336	21.8 (5.34)	336	-0.58 (0.22)	167	21.8 (5.29)	167	-0.15 (0.32)	-0.43 (-1.18, 0.33)	0.2657	-0.11 (-0.29, 0.08)	0.2616	
	Asian	65	21.7 (6.49)	65	-0.97 (0.56)	30	21.6 (5.75)	30	-2.25 (0.85)	1.29 (-0.70, 3.28)	0.2037	0.28 (-0.15, 0.71)	0.2069	
	Black	8	21.8 (5.20)	8	NE	3	24.0 (6.93)	3	NE	NE		NE		
	Other	27	22.8 (4.53)	27	-1.99 (0.78)	17	22.5 (5.93)	17	-0.35 (0.98)	-1.65 (-4.11, 0.81)	0.1879	-0.40 (-1.01, 0.21)	0.2001	
	ECOG Performance Status													0.5561
	0	253	23.2 (4.67)	253	-1.51 (0.23)	100	24.0 (3.87)	100	-1.08 (0.37)	-0.44 (-1.29, 0.41)	0.3142	-0.12 (-0.35, 0.11)	0.3116	
	1/2	183	20.0 (5.93)	183	0.40 (0.33)	117	20.0 (5.83)	117	0.43 (0.42)	-0.03 (-1.08, 1.02)	0.9521	-0.01 (-0.24, 0.22)	0.9519	
	Bone-only disease at baseline													0.9697
	Yes	102	22.7 (4.44)	102	-1.50 (0.39)	48	21.7 (4.92)	48	-1.22 (0.61)	-0.28 (-1.70, 1.14)	0.6984	-0.07 (-0.41, 0.27)	0.6935	
	No	334	21.6 (5.73)	334	-0.48 (0.22)	169	21.9 (5.53)	169	-0.17 (0.32)	-0.31 (-1.07, 0.45)	0.4211	-0.08 (-0.26, 0.11)	0.4198	
	Number of disease sites													0.8860
	1	137	22.8 (4.69)	137	-1.88 (0.35)	65	22.1 (4.82)	65	-1.32 (0.53)	-0.56 (-1.81, 0.69)	0.3812	-0.13 (-0.43, 0.16)	0.3774	
	2	114	22.0 (5.50)	114	-0.59 (0.37)	52	21.2 (5.25)	52	-0.42 (0.57)	-0.17 (-1.49, 1.15)	0.7992	-0.04 (-0.37, 0.29)	0.7977	
	>=3	185	21.1 (5.88)	185	0.06 (0.29)	100	22.0 (5.82)	100	0.25 (0.40)	-0.20 (-1.17, 0.77)	0.6864	-0.05 (-0.29, 0.19)	0.6857	
	Measureable Disease													0.8895
	Yes	331	21.6 (5.74)	331	-0.50 (0.22)	166	21.9 (5.55)	166	-0.21 (0.32)	-0.28 (-1.05, 0.49)	0.4714	-0.07 (-0.26, 0.12)	0.4701	
	No	105	22.6 (4.44)	105	-1.42 (0.38)	51	21.6 (4.87)	51	-1.03 (0.59)	-0.39 (-1.77, 0.98)	0.5745	-0.10 (-0.43, 0.24)	0.5684	
	Prior Chemotherapy													0.3622
	Yes	211	21.6 (5.34)	211	-1.43 (0.29)	107	21.5 (5.63)	107	-0.76 (0.42)	-0.67 (-1.66, 0.32)	0.1834	-0.16 (-0.39, 0.07)	0.1825	
	No	225	22.1 (5.58)	225	-0.04 (0.25)	110	22.2 (5.15)	110	0.01 (0.37)	-0.05 (-0.94, 0.83)	0.9062	-0.01 (-0.24, 0.21)	0.9055	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.9913
	Aromatase-Inhibitor	90	21.9 (5.50)	90	-1.59 (0.44)	45	21.3 (5.45)	45	-1.22 (0.66)	-0.36 (-1.92, 1.19)	0.6474	-0.08 (-0.44, 0.27)	0.6428	
	Anti-estrogen	155	21.7 (5.34)	155	-1.08 (0.34)	72	20.8 (6.06)	72	-0.70 (0.52)	-0.37 (-1.58, 0.83)	0.5433	-0.09 (-0.37, 0.19)	0.5407	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Physical Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)							
		Baseline				Baseline							
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	Interaction p-Value [3]
Physical Well-Being Score	Other	4	23.0 (3.83)	4	-0.59 (2.53)	6	23.8 (3.87)	6	0.23 (2.21)	-0.82 (-7.53, 5.89)	0.8086	-0.14 (-1.41, 1.13)	0.8288

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.7356
Visceral	153/ 217 (70.5)	4.4 (3.7, 7.5)	70/ 107 (65.4)	3.7 (1.9, 5.6)	0.88 (0.66, 1.17)	0.4133	
Non-Visceral	158/ 222 (71.2)	3.7 (2.1, 5.6)	83/ 111 (74.8)	5.5 (1.9, 7.4)	0.96 (0.73, 1.25)	0.7656	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.9417
De Novo Metastatic	101/ 145 (69.7)	5.6 (3.7, 8.8)	49/ 72 (68.1)	3.7 (1.9, 5.6)	0.87 (0.62, 1.23)	0.4809	
<= 12 Months	61/ 89 (68.5)	3.7 (1.9, 5.6)	32/ 43 (74.4)	2.0 (1.9, 7.3)	0.89 (0.58, 1.37)	0.6097	
> 12 Months	149/ 205 (72.7)	4.0 (2.3, 5.6)	72/ 103 (69.9)	3.9 (1.9, 9.2)	0.96 (0.73, 1.28)	0.8181	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.2870
Prior Hormonal Therapy	186/ 252 (73.8)	3.7 (1.9, 4.2)	89/ 125 (71.2)	3.7 (1.9, 7.3)	1.02 (0.79, 1.31)	0.8770	
No Prior Hormonal Therapy	125/ 187 (66.8)	7.5 (4.2, 9.3)	64/ 93 (68.8)	3.7 (1.9, 5.6)	0.81 (0.60, 1.09)	0.1822	
Age							0.4820
<65 years	178/ 260 (68.5)	3.7 (2.8, 6.9)	99/ 137 (72.3)	3.9 (1.9, 5.6)	0.87 (0.68, 1.11)	0.2685	
>=65 years	133/ 179 (74.3)	4.2 (3.7, 5.6)	54/ 81 (66.7)	3.7 (1.9, 7.4)	1.00 (0.72, 1.37)	0.9760	
Region							0.3538
North America	113/ 166 (68.1)	5.5 (3.7, 7.6)	62/ 97 (63.9)	3.8 (1.9, 7.4)	0.95 (0.69, 1.30)	0.8020	
Europe	146/ 209 (69.9)	3.8 (2.7, 7.6)	70/ 93 (75.3)	3.7 (1.9, 5.6)	0.81 (0.61, 1.08)	0.1613	
Asia Pacific	52/ 64 (81.3)	3.9 (1.9, 5.6)	21/ 28 (75.0)	5.6 (1.9, 13.1)	1.21 (0.73, 2.01)	0.4925	
Race							0.5147
White	236/ 339 (69.6)	4.2 (3.7, 6.9)	117/ 168 (69.6)	3.7 (1.9, 5.6)	0.89 (0.71, 1.11)	0.3112	
Asian	46/ 65 (70.8)	4.3 (2.3, 7.7)	23/ 30 (76.7)	3.3 (1.8, 7.4)	0.91 (0.55, 1.51)	0.7312	
Black	6/ 8 (75.0)	3.7 (1.1, NE)	2/ 3 (66.7)	16.9 (0.9, 16.9)	0.93 (0.18, 4.83)	0.9092	
Other	23/ 27 (85.2)	3.7 (1.0, 5.6)	11/ 17 (64.7)	3.7 (1.0, NE)	1.58 (0.77, 3.24)	0.2048	
ECOG Performance Status							0.9028
0	197/ 254 (77.6)	3.7 (1.9, 4.6)	82/ 100 (82.0)	3.6 (1.9, 3.9)	0.86 (0.67, 1.12)	0.2858	
1/2	114/ 185 (61.6)	5.6 (3.7, 9.2)	71/ 118 (60.2)	5.6 (2.7, 11.1)	0.92 (0.68, 1.24)	0.6022	
Bone-only disease at baseline							0.2806
Yes	82/ 102 (80.4)	2.1 (1.9, 3.8)	39/ 48 (81.3)	4.7 (1.8, 9.4)	1.13 (0.77, 1.65)	0.5215	
No	229/ 337 (68.0)	5.5 (3.7, 6.9)	114/ 170 (67.1)	3.7 (1.9, 5.6)	0.87 (0.70, 1.10)	0.2694	
Number of disease sites							0.1970
1	112/ 137 (81.8)	2.1 (1.9, 3.8)	53/ 65 (81.5)	3.7 (1.9, 7.3)	1.09 (0.78, 1.51)	0.5967	
2	81/ 116 (69.8)	3.7 (1.9, 7.5)	34/ 52 (65.4)	5.5 (1.9, 9.2)	1.08 (0.72, 1.62)	0.6855	
>=3	118/ 186 (63.4)	6.8 (4.3, 9.7)	66/ 101 (65.3)	3.7 (1.9, 5.6)	0.76 (0.56, 1.03)	0.0830	
Measureable Disease							0.1438
Yes	227/ 334 (68.0)	5.5 (3.7, 7.4)	113/ 167 (67.7)	3.7 (1.9, 5.6)	0.85 (0.68, 1.07)	0.1966	
No	84/ 105 (80.0)	2.1 (1.9, 3.7)	40/ 51 (78.4)	5.5 (1.9, 9.4)	1.20 (0.82, 1.75)	0.3231	
Prior Chemotherapy							0.2832
Yes	159/ 211 (75.4)	2.1 (1.9, 3.7)	77/ 107 (72.0)	3.7 (1.9, 7.3)	1.04 (0.79, 1.36)	0.7782	
No	152/ 228 (66.7)	6.8 (4.2, 9.2)	76/ 111 (68.5)	4.0 (2.1, 5.6)	0.82 (0.62, 1.08)	0.1855	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4307
Aromatase-Inhibitor	71/ 90 (78.9)	3.7 (1.9, 5.5)	34/ 45 (75.6)	1.8 (1.0, 4.0)	0.82 (0.54, 1.23)	0.3646	
Anti-estrogen	110/ 155 (71.0)	2.8 (1.9, 4.2)	50/ 73 (68.5)	5.5 (1.9, 9.2)	1.14 (0.81, 1.60)	0.4403	
Other	3/ 4 (75.0)	3.9 (1.0, NE)	4/ 6 (66.7)	1.4 (1.0, NE)	1.16 (0.26, 5.21)	0.8860	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.1184
Visceral	90/ 217 (41.5)	36.6 (20.3, NE)	44/ 107 (41.1)	22.1 (10.8, NE)	0.86 (0.60, 1.24)	0.4232	
Non-Visceral	113/ 222 (50.9)	18.4 (12.8, 33.8)	43/ 111 (38.7)	37.2 (16.6, NE)	1.28 (0.90, 1.82)	0.1670	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8065
De Novo Metastatic	61/ 145 (42.1)	37.4 (16.5, NE)	28/ 72 (38.9)	37.2 (14.7, NE)	0.99 (0.63, 1.55)	0.9825	
<= 12 Months	40/ 89 (44.9)	18.4 (11.1, NE)	19/ 43 (44.2)	12.9 (9.4, NE)	0.90 (0.52, 1.56)	0.7164	
> 12 Months	102/ 205 (49.8)	21.0 (12.8, 37.1)	40/ 103 (38.8)	NE (13.2, NE)	1.16 (0.81, 1.67)	0.4195	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1557
Prior Hormonal Therapy	129/ 252 (51.2)	15.4 (9.7, 26.2)	49/ 125 (39.2)	26.0 (12.9, NE)	1.24 (0.89, 1.72)	0.1962	
No Prior Hormonal Therapy	74/ 187 (39.6)	37.4 (26.0, NE)	38/ 93 (40.9)	37.2 (14.7, NE)	0.84 (0.57, 1.24)	0.3840	
Age							0.7593
<65 years	115/ 260 (44.2)	29.5 (20.3, NE)	53/ 137 (38.7)	37.2 (19.4, NE)	1.08 (0.78, 1.50)	0.6386	
>=65 years	88/ 179 (49.2)	18.4 (11.1, 37.1)	34/ 81 (42.0)	16.6 (7.4, NE)	1.00 (0.67, 1.48)	0.9994	
Region							0.3488
North America	82/ 166 (49.4)	22.8 (11.1, 36.6)	33/ 97 (34.0)	NE (16.7, NE)	1.32 (0.88, 1.98)	0.1697	
Europe	96/ 209 (45.9)	25.7 (16.9, NE)	42/ 93 (45.2)	22.1 (11.5, NE)	0.95 (0.66, 1.36)	0.7758	
Asia Pacific	25/ 64 (39.1)	NE (11.5, NE)	12/ 28 (42.9)	37.2 (7.4, NE)	0.84 (0.42, 1.67)	0.6123	
Race							0.2250
White	160/ 339 (47.2)	25.7 (16.9, 37.1)	65/ 168 (38.7)	34.0 (14.8, NE)	1.10 (0.82, 1.47)	0.5140	
Asian	22/ 65 (33.8)	NE (15.7, NE)	14/ 30 (46.7)	20.3 (7.3, NE)	0.64 (0.33, 1.25)	0.1931	
Black	4/ 8 (50.0)	NE (1.8, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (0.9, NE)	1.31 (0.15, 11.76)	0.8236	
Other	17/ 27 (63.0)	9.3 (2.7, 18.9)	7/ 17 (41.2)	26.0 (3.7, NE)	1.96 (0.81, 4.76)	0.1281	
ECOG Performance Status							0.6803
0	131/ 254 (51.6)	18.4 (11.1, 26.2)	46/ 100 (46.0)	25.4 (7.4, NE)	1.08 (0.77, 1.51)	0.6591	
1/2	72/ 185 (38.9)	NE (26.0, NE)	41/ 118 (34.7)	NE (19.4, NE)	0.98 (0.67, 1.44)	0.9231	
Bone-only disease at baseline							0.2698
Yes	58/ 102 (56.9)	11.1 (7.6, 25.7)	20/ 48 (41.7)	25.4 (7.4, NE)	1.35 (0.81, 2.24)	0.2423	
No	145/ 337 (43.0)	30.8 (20.5, NE)	67/ 170 (39.4)	37.2 (14.7, NE)	0.97 (0.73, 1.30)	0.8628	
Number of disease sites							0.3131
1	79/ 137 (57.7)	12.7 (7.7, 24.9)	29/ 65 (44.6)	25.4 (9.4, NE)	1.33 (0.87, 2.03)	0.1938	
2	54/ 116 (46.6)	20.5 (11.3, NE)	20/ 52 (38.5)	26.0 (9.4, NE)	1.10 (0.66, 1.83)	0.7206	
>=3	70/ 186 (37.6)	37.4 (27.6, NE)	38/ 101 (37.6)	37.2 (14.7, NE)	0.85 (0.57, 1.27)	0.4412	
Measureable Disease							0.2265
Yes	145/ 334 (43.4)	29.5 (20.5, NE)	67/ 167 (40.1)	37.2 (12.9, NE)	0.97 (0.72, 1.29)	0.8202	
No	58/ 105 (55.2)	12.7 (7.7, 28.2)	20/ 51 (39.2)	34.0 (13.2, NE)	1.39 (0.83, 2.31)	0.2025	
Prior Chemotherapy							0.5838
Yes	108/ 211 (51.2)	18.4 (9.2, 29.5)	44/ 107 (41.1)	20.3 (10.8, NE)	1.15 (0.81, 1.64)	0.4291	
No	95/ 228 (41.7)	33.8 (21.0, NE)	43/ 111 (38.7)	34.0 (16.7, NE)	0.98 (0.68, 1.40)	0.9140	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4013
Aromatase-Inhibitor	49/ 90 (54.4)	11.0 (5.5, 26.2)	21/ 45 (46.7)	7.9 (5.6, NE)	1.00 (0.60, 1.68)	0.9583	
Anti-estrogen	76/ 155 (49.0)	20.5 (11.1, NE)	24/ 73 (32.9)	26.0 (13.2, NE)	1.50 (0.95, 2.38)	0.0825	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (1.0, NE)	3/ 6 (50.0)	NE (1.0, NE)	0.88 (0.15, 5.30)	0.9004	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=218) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Social/Family Well-Being Score	Disease Site [Stratification]													0.1298
	Visceral	215	21.3 (6.00)	215	-0.63 (0.28)	107	21.5 (5.66)	107	-0.02 (0.42)	-0.61 (-1.60, 0.38)	0.2259	-0.14 (-0.38, 0.09)	0.2220	
	Non-Visceral	220	22.3 (5.80)	220	-0.96 (0.29)	109	22.9 (5.45)	109	-1.43 (0.42)	0.48 (-0.53, 1.48)	0.3507	0.11 (-0.12, 0.34)	0.3475	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.3084
	De Novo Metastatic	142	22.8 (4.84)	142	-0.86 (0.34)	72	23.1 (4.94)	72	-0.13 (0.48)	-0.73 (-1.88, 0.42)	0.2111	-0.18 (-0.46, 0.10)	0.2120	
	<= 12 Months	89	20.4 (6.33)	89	-0.57 (0.46)	43	21.0 (6.66)	43	-0.63 (0.71)	0.06 (-1.59, 1.71)	0.9445	0.01 (-0.35, 0.38)	0.9434	
	> 12 Months	204	21.8 (6.28)	204	-0.81 (0.30)	101	22.1 (5.47)	101	-1.30 (0.44)	0.48 (-0.57, 1.54)	0.3705	0.11 (-0.13, 0.35)	0.3665	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.9344
	Prior Hormonal Therapy	252	21.5 (6.13)	252	-0.95 (0.27)	123	21.8 (6.05)	123	-0.94 (0.41)	-0.01 (-0.97, 0.95)	0.9821	-0.00 (-0.22, 0.21)	0.9818	
	No Prior Hormonal Therapy	183	22.2 (5.59)	183	-0.55 (0.31)	93	22.7 (4.90)	93	-0.60 (0.44)	0.05 (-1.00, 1.10)	0.9276	0.01 (-0.24, 0.26)	0.9275	
	Age													0.8290
	<65 years	259	21.7 (6.03)	259	-0.95 (0.27)	137	22.2 (5.33)	137	-0.99 (0.39)	0.03 (-0.90, 0.96)	0.9476	0.01 (-0.20, 0.21)	0.9472	
	>=65 years	176	21.9 (5.76)	176	-0.55 (0.31)	79	22.3 (6.05)	79	-0.43 (0.47)	-0.13 (-1.23, 0.98)	0.8206	-0.03 (-0.30, 0.23)	0.8190	
	Region													0.4976
	North America	164	23.7 (4.97)	164	-0.64 (0.32)	97	23.9 (5.17)	97	-1.19 (0.43)	0.54 (-0.51, 1.59)	0.3106	0.13 (-0.12, 0.38)	0.3088	
	Europe	207	21.2 (5.60)	207	-1.14 (0.29)	91	20.9 (5.65)	91	-0.87 (0.46)	-0.27 (-1.33, 0.79)	0.6132	-0.06 (-0.31, 0.18)	0.6098	
	Asia Pacific	64	18.9 (7.46)	64	-0.11 (0.55)	28	20.4 (5.25)	28	0.29 (0.85)	-0.40 (-2.39, 1.60)	0.6954	-0.09 (-0.53, 0.36)	0.6952	
	Race													0.4711
	White	335	22.5 (5.32)	335	-0.91 (0.22)	167	22.5 (5.59)	167	-0.69 (0.33)	-0.23 (-1.00, 0.55)	0.5691	-0.05 (-0.24, 0.13)	0.5650	
	Asian	65	18.3 (7.54)	65	0.00 (0.65)	30	21.2 (5.57)	30	0.23 (0.98)	-0.22 (-2.54, 2.10)	0.8514	-0.04 (-0.47, 0.39)	0.8500	
	Black	8	21.1 (8.34)	8	NE	3	26.9 (1.00)	3	NE	NE		NE		
	Other	27	22.5 (4.93)	27	-1.11 (0.73)	16	20.2 (5.45)	16	-2.45 (0.96)	1.34 (-1.06, 3.74)	0.2723	0.35 (-0.28, 0.97)	0.2765	
	ECOG Performance Status													0.7288
	0	252	22.3 (5.64)	252	-0.91 (0.27)	99	22.0 (6.05)	99	-0.99 (0.43)	0.08 (-0.91, 1.07)	0.8721	0.02 (-0.21, 0.25)	0.8714	
	1/2	183	21.2 (6.23)	183	-0.64 (0.32)	117	22.4 (5.18)	117	-0.47 (0.41)	-0.17 (-1.19, 0.85)	0.7437	-0.04 (-0.27, 0.19)	0.7414	
	Bone-only disease at baseline													0.6266
	Yes	102	21.7 (6.16)	102	-1.03 (0.42)	46	21.9 (5.79)	46	-1.39 (0.67)	0.36 (-1.19, 1.90)	0.6509	0.08 (-0.27, 0.43)	0.6453	
	No	333	21.8 (5.84)	333	-0.73 (0.23)	170	22.3 (5.55)	170	-0.65 (0.33)	-0.07 (-0.87, 0.72)	0.8543	-0.02 (-0.20, 0.17)	0.8535	
	Number of disease sites													0.7447
	1	137	22.0 (5.99)	137	-1.19 (0.37)	63	21.8 (6.09)	63	-1.61 (0.57)	0.43 (-0.90, 1.75)	0.5302	0.10 (-0.20, 0.39)	0.5266	
	2	115	21.6 (5.66)	115	-0.85 (0.39)	52	23.1 (4.83)	52	-0.67 (0.60)	-0.18 (-1.58, 1.22)	0.8022	-0.04 (-0.37, 0.29)	0.7999	
	>=3	183	21.8 (6.04)	183	-0.49 (0.31)	101	22.0 (5.63)	101	-0.30 (0.43)	-0.19 (-1.23, 0.84)	0.7138	-0.05 (-0.29, 0.20)	0.7128	
	Measureable Disease													0.7795
	Yes	330	21.8 (5.86)	330	-0.72 (0.23)	167	22.4 (5.45)	167	-0.68 (0.33)	-0.05 (-0.84, 0.75)	0.9056	-0.01 (-0.20, 0.17)	0.9051	
	No	105	21.8 (6.12)	105	-1.02 (0.42)	49	21.6 (6.05)	49	-1.22 (0.66)	0.20 (-1.33, 1.73)	0.7996	0.04 (-0.29, 0.38)	0.7966	
	Prior Chemotherapy													0.8142
	Yes	210	21.2 (6.05)	210	-0.94 (0.29)	106	22.2 (5.67)	106	-0.98 (0.42)	0.04 (-0.96, 1.04)	0.9368	0.01 (-0.22, 0.24)	0.9361	
	No	225	22.4 (5.74)	225	-0.65 (0.29)	110	22.2 (5.53)	110	-0.53 (0.42)	-0.13 (-1.13, 0.87)	0.8004	-0.03 (-0.26, 0.20)	0.7992	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.6803
	Aromatase-Inhibitor	90	22.2 (5.50)	90	-0.88 (0.46)	45	23.4 (5.57)	45	-1.27 (0.67)	0.39 (-1.21, 1.98)	0.6339	0.09 (-0.27, 0.45)	0.6311	
	Anti-estrogen	155	21.0 (6.50)	155	-1.01 (0.35)	71	20.7 (6.29)	71	-0.76 (0.54)	-0.25 (-1.51, 1.01)	0.6964	-0.06 (-0.34, 0.22)	0.6912	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)							
		Baseline				Baseline							
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Social/Family Well-Being Score	Other	4	21.8 (4.93)	4	0.73 (1.38)	6	23.1 (4.46)	6	1.93 (1.23)	-1.20 (-4.88, 2.47)	0.5168	-0.37 (-1.66, 0.91)	0.5688	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.3079
Visceral	140/ 217 (64.5)	4.2 (2.2, 6.4)	64/ 107 (59.8)	4.1 (1.9, 7.4)	0.98 (0.73, 1.32)	0.9294	
Non-Visceral	154/ 222 (69.4)	5.6 (3.8, 7.4)	77/ 111 (69.4)	3.0 (1.9, 3.7)	0.78 (0.59, 1.03)	0.0879	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.6427
De Novo Metastatic	93/ 145 (64.1)	6.1 (3.7, 8.1)	43/ 72 (59.7)	5.5 (1.9, 14.7)	1.00 (0.70, 1.44)	0.9704	
<= 12 Months	58/ 89 (65.2)	5.9 (3.7, 11.1)	25/ 43 (58.1)	3.7 (1.9, 14.8)	0.83 (0.51, 1.33)	0.4409	
> 12 Months	143/ 205 (69.8)	4.2 (3.7, 5.8)	73/ 103 (70.9)	1.9 (1.9, 3.7)	0.80 (0.61, 1.07)	0.1427	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6127
Prior Hormonal Therapy	175/ 252 (69.4)	3.8 (3.6, 5.8)	82/ 125 (65.6)	3.7 (1.9, 5.5)	0.91 (0.70, 1.19)	0.5050	
No Prior Hormonal Therapy	119/ 187 (63.6)	7.4 (4.2, 9.3)	59/ 93 (63.4)	3.7 (1.9, 9.4)	0.82 (0.60, 1.12)	0.2644	
Age							0.9306
<65 years	176/ 260 (67.7)	4.7 (3.7, 6.2)	89/ 137 (65.0)	3.7 (1.9, 5.6)	0.88 (0.68, 1.14)	0.3299	
>=65 years	118/ 179 (65.9)	5.6 (3.8, 7.4)	52/ 81 (64.2)	3.7 (1.9, 9.2)	0.86 (0.62, 1.20)	0.4175	
Region							0.1726
North America	99/ 166 (59.6)	7.3 (5.6, 9.8)	62/ 97 (63.9)	3.7 (1.9, 7.4)	0.70 (0.51, 0.97)	0.0315	
Europe	155/ 209 (74.2)	3.7 (1.9, 5.6)	60/ 93 (64.5)	3.0 (1.9, 7.4)	1.07 (0.79, 1.44)	0.6142	
Asia Pacific	40/ 64 (62.5)	4.9 (1.9, 21.7)	19/ 28 (67.9)	1.9 (1.8, 14.8)	0.78 (0.45, 1.36)	0.3634	
Race							0.7149
White	226/ 339 (66.7)	5.6 (3.8, 6.4)	108/ 168 (64.3)	3.7 (1.9, 5.6)	0.86 (0.69, 1.09)	0.2270	
Asian	40/ 65 (61.5)	5.6 (2.1, 21.7)	20/ 30 (66.7)	1.9 (1.0, 14.8)	0.72 (0.42, 1.23)	0.2419	
Black	7/ 8 (87.5)	1.8 (1.0, 2.1)	2/ 3 (66.7)	1.0 (0.9, NE)	0.95 (0.19, 4.63)	0.9531	
Other	21/ 27 (77.8)	4.6 (1.8, 11.5)	11/ 17 (64.7)	3.7 (1.8, NE)	1.09 (0.52, 2.29)	0.7833	
ECOG Performance Status							0.2857
0	172/ 254 (67.7)	5.6 (3.7, 7.4)	63/ 100 (63.0)	3.7 (1.9, 9.2)	0.97 (0.73, 1.30)	0.9290	
1/2	122/ 185 (65.9)	4.2 (3.7, 7.4)	78/ 118 (66.1)	1.9 (1.9, 4.1)	0.80 (0.60, 1.06)	0.1231	
Bone-only disease at baseline							0.8571
Yes	71/ 102 (69.6)	5.6 (3.7, 9.2)	32/ 48 (66.7)	3.7 (1.9, 11.1)	0.83 (0.55, 1.26)	0.4039	
No	223/ 337 (66.2)	4.9 (3.7, 6.4)	109/ 170 (64.1)	3.7 (1.9, 5.6)	0.88 (0.70, 1.11)	0.3138	
Number of disease sites							0.2596
1	97/ 137 (70.8)	5.6 (3.7, 7.4)	44/ 65 (67.7)	2.1 (1.9, 4.1)	0.83 (0.58, 1.19)	0.3433	
2	76/ 116 (65.5)	6.1 (3.7, 9.6)	38/ 52 (73.1)	2.4 (1.8, 7.4)	0.67 (0.45, 0.99)	0.0438	
>=3	121/ 186 (65.1)	3.9 (2.6, 6.4)	59/ 101 (58.4)	5.5 (1.9, 9.4)	1.03 (0.76, 1.41)	0.8013	
Measureable Disease							0.8781
Yes	220/ 334 (65.9)	4.9 (3.7, 7.1)	108/ 167 (64.7)	3.7 (1.9, 5.6)	0.87 (0.69, 1.09)	0.2445	
No	74/ 105 (70.5)	5.6 (3.7, 7.6)	33/ 51 (64.7)	3.7 (1.9, 12.9)	0.88 (0.58, 1.33)	0.5792	
Prior Chemotherapy							0.4726
Yes	142/ 211 (67.3)	5.4 (3.7, 7.4)	71/ 107 (66.4)	3.7 (1.9, 4.1)	0.81 (0.61, 1.08)	0.1610	
No	152/ 228 (66.7)	5.5 (3.7, 7.4)	70/ 111 (63.1)	3.7 (1.9, 9.3)	0.93 (0.70, 1.24)	0.6699	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2281
Aromatase-Inhibitor	55/ 90 (61.1)	5.5 (3.7, 9.7)	31/ 45 (68.9)	3.0 (1.8, 5.5)	0.68 (0.44, 1.07)	0.0902	
Anti-estrogen	116/ 155 (74.8)	3.7 (1.9, 5.6)	47/ 73 (64.4)	3.7 (1.9, 9.2)	1.08 (0.77, 1.52)	0.6546	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (2.2, NE)	2/ 6 (33.3)	NE (0.9, NE)	1.17 (0.16, 8.36)	0.8756	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.1464
Visceral	94/ 217 (43.3)	30.4 (15.6, NE)	38/ 107 (35.5)	NE (12.9, NE)	1.10 (0.75, 1.60)	0.6008	
Non-Visceral	97/ 222 (43.7)	35.4 (17.1, NE)	52/ 111 (46.8)	16.6 (8.3, 27.7)	0.76 (0.54, 1.07)	0.1109	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2560
De Novo Metastatic	63/ 145 (43.4)	35.4 (11.1, NE)	25/ 72 (34.7)	NE (16.6, NE)	1.23 (0.77, 1.96)	0.3789	
<= 12 Months	35/ 89 (39.3)	31.3 (16.6, NE)	17/ 43 (39.5)	18.4 (5.5, NE)	0.72 (0.40, 1.29)	0.2676	
> 12 Months	93/ 205 (45.4)	30.4 (15.4, NE)	48/ 103 (46.6)	18.9 (8.3, NE)	0.79 (0.56, 1.12)	0.1899	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9740
Prior Hormonal Therapy	115/ 252 (45.6)	28.8 (15.2, 41.7)	53/ 125 (42.4)	18.4 (8.3, NE)	0.88 (0.64, 1.22)	0.4513	
No Prior Hormonal Therapy	76/ 187 (40.6)	NE (18.8, NE)	37/ 93 (39.8)	27.7 (12.9, NE)	0.90 (0.61, 1.34)	0.6340	
Age							0.3589
<65 years	108/ 260 (41.5)	31.8 (20.3, NE)	59/ 137 (43.1)	24.2 (11.0, NE)	0.81 (0.59, 1.11)	0.1908	
>=65 years	83/ 179 (46.4)	29.9 (12.2, NE)	31/ 81 (38.3)	NE (9.2, NE)	1.03 (0.68, 1.55)	0.8762	
Region							0.8893
North America	59/ 166 (35.5)	NE (29.8, NE)	35/ 97 (36.1)	35.7 (11.2, NE)	0.82 (0.54, 1.24)	0.3525	
Europe	104/ 209 (49.8)	18.8 (12.2, 35.4)	43/ 93 (46.2)	16.6 (8.3, NE)	0.93 (0.65, 1.33)	0.7085	
Asia Pacific	28/ 64 (43.8)	33.4 (4.9, NE)	12/ 28 (42.9)	18.4 (3.7, NE)	0.90 (0.45, 1.78)	0.7505	
Race							0.7780
White	143/ 339 (42.2)	31.8 (18.8, NE)	65/ 168 (38.7)	35.7 (11.2, NE)	0.93 (0.69, 1.24)	0.6209	
Asian	27/ 65 (41.5)	NE (5.6, NE)	14/ 30 (46.7)	18.4 (1.9, NE)	0.73 (0.38, 1.39)	0.3347	
Black	6/ 8 (75.0)	3.8 (1.1, NE)	2/ 3 (66.7)	1.0 (0.9, NE)	0.67 (0.13, 3.38)	0.6054	
Other	15/ 27 (55.6)	18.8 (3.9, 34.0)	9/ 17 (52.9)	16.6 (2.1, NE)	0.94 (0.41, 2.19)	0.8945	
ECOG Performance Status							0.9221
0	107/ 254 (42.1)	33.4 (23.0, NE)	41/ 100 (41.0)	25.4 (12.9, NE)	0.91 (0.64, 1.31)	0.6356	
1/2	84/ 185 (45.4)	18.8 (12.9, NE)	49/ 118 (41.5)	18.9 (7.4, NE)	0.92 (0.65, 1.31)	0.6646	
Bone-only disease at baseline							0.3228
Yes	42/ 102 (41.2)	NE (18.8, NE)	21/ 48 (43.8)	16.6 (5.6, NE)	0.71 (0.42, 1.21)	0.2093	
No	149/ 337 (44.2)	30.4 (15.7, 41.7)	69/ 170 (40.6)	27.7 (11.3, NE)	0.96 (0.72, 1.28)	0.8072	
Number of disease sites							0.4898
1	59/ 137 (43.1)	31.8 (15.4, NE)	29/ 65 (44.6)	18.4 (5.6, NE)	0.79 (0.51, 1.24)	0.3078	
2	53/ 116 (45.7)	29.7 (11.1, NE)	24/ 52 (46.2)	11.2 (5.6, NE)	0.76 (0.46, 1.23)	0.2627	
>=3	79/ 186 (42.5)	34.0 (14.3, NE)	37/ 101 (36.6)	NE (12.9, NE)	1.06 (0.72, 1.57)	0.7319	
Measureable Disease							0.3562
Yes	147/ 334 (44.0)	30.4 (15.7, NE)	68/ 167 (40.7)	27.7 (11.2, NE)	0.96 (0.72, 1.28)	0.7971	
No	44/ 105 (41.9)	41.7 (18.8, NE)	22/ 51 (43.1)	18.4 (5.6, NE)	0.72 (0.43, 1.20)	0.2076	
Prior Chemotherapy							0.4234
Yes	92/ 211 (43.6)	31.8 (15.6, NE)	47/ 107 (43.9)	18.4 (7.4, NE)	0.81 (0.57, 1.15)	0.2509	
No	99/ 228 (43.4)	30.7 (16.4, NE)	43/ 111 (38.7)	25.4 (12.9, NE)	0.99 (0.69, 1.42)	0.9721	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7875
Aromatase-Inhibitor	35/ 90 (38.9)	NE (11.0, NE)	19/ 45 (42.2)	18.9 (5.6, NE)	0.79 (0.45, 1.39)	0.4149	
Anti-estrogen	77/ 155 (49.7)	19.3 (12.9, 31.3)	31/ 73 (42.5)	18.4 (7.4, NE)	0.95 (0.62, 1.44)	0.7938	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (18.2, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (1.0, NE)	0.00 (0.00,)	0.4142	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for TOI Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)				Placebo + Letrozole (N=218)								
		Baseline				Baseline								
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
TOI Score	Disease Site [Stratification]													0.8419
	Visceral	212	63.0 (13.40)	212	0.09 (0.68)	106	64.5 (12.99)	106	0.89 (0.99)	-0.80 (-3.14, 1.55)	0.5068	-0.08 (-0.31, 0.15)	0.5044	
	Non-Visceral	218	63.8 (13.85)	218	-1.04 (0.72)	108	64.1 (13.57)	108	0.11 (1.06)	-1.14 (-3.66, 1.37)	0.3714	-0.11 (-0.34, 0.12)	0.3684	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.4983
	De Novo Metastatic	140	64.5 (13.49)	140	0.50 (0.80)	72	68.4 (11.66)	72	2.84 (1.13)	-2.33 (-5.05, 0.39)	0.0930	-0.24 (-0.53, 0.04)	0.0934	
	<= 12 Months	89	62.1 (12.75)	89	-0.26 (1.03)	42	59.4 (13.98)	42	-0.26 (1.63)	0.00 (-3.77, 3.78)	0.9994	0.00 (-0.37, 0.37)	0.9994	
	> 12 Months	201	63.2 (14.08)	201	-1.30 (0.77)	100	63.5 (13.29)	100	-0.91 (1.13)	-0.38 (-3.05, 2.28)	0.7783	-0.03 (-0.27, 0.21)	0.7767	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.9189
	Prior Hormonal Therapy	250	62.3 (13.84)	250	-1.21 (0.65)	121	62.2 (14.05)	121	-0.34 (0.99)	-0.86 (-3.17, 1.45)	0.4637	-0.08 (-0.30, 0.13)	0.4574	
	No Prior Hormonal Therapy	180	65.0 (13.18)	180	0.47 (0.76)	93	67.1 (11.65)	93	1.52 (1.08)	-1.04 (-3.63, 1.54)	0.4293	-0.10 (-0.35, 0.15)	0.4289	
	Age													0.1189
	<65 years	258	63.6 (13.69)	258	0.02 (0.67)	137	64.2 (13.21)	137	-0.09 (0.94)	0.11 (-2.15, 2.38)	0.9208	0.01 (-0.20, 0.22)	0.9204	
	>=65 years	172	63.1 (13.55)	172	-1.29 (0.73)	77	64.5 (13.41)	77	1.36 (1.13)	-2.65 (-5.29, -0.01)	0.0490	-0.27 (-0.54, -0.00)	0.0475	
	Region													0.0956
	North America	164	66.6 (13.35)	164	-0.77 (0.84)	96	64.7 (13.98)	96	2.25 (1.14)	-3.02 (-5.79, -0.26)	0.0323	-0.28 (-0.53, -0.02)	0.0324	
	Europe	202	60.6 (13.54)	202	0.21 (0.69)	90	63.5 (12.65)	90	-0.46 (1.07)	0.67 (-1.82, 3.16)	0.5965	0.07 (-0.18, 0.32)	0.5931	
	Asia Pacific	64	64.2 (12.87)	64	-1.95 (1.30)	28	65.5 (12.92)	28	-3.42 (2.00)	1.46 (-3.22, 6.14)	0.5396	0.14 (-0.31, 0.58)	0.5413	
	Race													0.1786
	White	331	63.6 (13.50)	331	-0.21 (0.56)	165	64.0 (13.63)	165	1.74 (0.82)	-1.96 (-3.89, -0.02)	0.0475	-0.19 (-0.38, -0.00)	0.0456	
	Asian	65	61.0 (14.94)	65	-0.90 (1.42)	30	64.7 (13.48)	30	-4.87 (2.12)	3.97 (-1.03, 8.97)	0.1195	0.34 (-0.09, 0.78)	0.1231	
	Black	8	66.8 (6.00)	8	0.75 (3.90)	3	73.8 (10.56)	3	-1.57 (6.30)	2.31 (-13.02, 17.65)	0.7650	0.19 (-1.14, 1.52)	0.7770	
	Other	26	65.7 (13.18)	26	-3.32 (1.84)	16	65.0 (8.81)	16	-2.25 (2.38)	-1.07 (-6.97, 4.83)	0.7221	-0.11 (-0.73, 0.51)	0.7269	
	ECOG Performance Status													0.8412
	0	250	66.2 (12.50)	250	-2.08 (0.64)	98	68.3 (11.26)	98	-1.20 (1.04)	-0.88 (-3.27, 1.51)	0.4700	-0.09 (-0.32, 0.15)	0.4671	
	1/2	180	59.5 (14.18)	180	1.65 (0.78)	116	60.9 (13.89)	116	2.18 (1.01)	-0.53 (-3.02, 1.96)	0.6778	-0.05 (-0.28, 0.18)	0.6766	
	Bone-only disease at baseline													0.6219
	Yes	102	65.0 (12.94)	102	-2.81 (0.99)	45	63.0 (13.69)	45	-1.12 (1.60)	-1.69 (-5.37, 2.00)	0.3694	-0.16 (-0.52, 0.19)	0.3590	
	No	328	62.9 (13.81)	328	0.22 (0.57)	169	64.7 (13.15)	169	0.86 (0.81)	-0.64 (-2.58, 1.30)	0.5185	-0.06 (-0.25, 0.12)	0.5174	
	Number of disease sites													0.8026
	1	135	65.3 (13.26)	135	-3.37 (0.91)	62	63.5 (13.32)	62	-1.69 (1.41)	-1.69 (-4.98, 1.61)	0.3154	-0.16 (-0.46, 0.14)	0.3092	
	2	112	63.6 (13.14)	112	-0.41 (0.86)	52	63.5 (12.48)	52	0.51 (1.31)	-0.92 (-3.99, 2.15)	0.5566	-0.10 (-0.43, 0.23)	0.5547	
	>=3	183	61.9 (14.07)	183	1.57 (0.77)	100	65.3 (13.67)	100	1.85 (1.06)	-0.28 (-2.85, 2.30)	0.8331	-0.03 (-0.27, 0.22)	0.8326	
	Measureable Disease													0.5272
	Yes	325	62.9 (13.84)	325	0.18 (0.58)	166	64.7 (13.24)	166	0.76 (0.82)	-0.58 (-2.54, 1.38)	0.5612	-0.06 (-0.24, 0.13)	0.5602	
	No	105	65.0 (12.86)	105	-2.60 (0.97)	48	62.9 (13.33)	48	-0.70 (1.55)	-1.90 (-5.48, 1.68)	0.2987	-0.19 (-0.53, 0.16)	0.2889	
	Prior Chemotherapy													0.9061
	Yes	208	61.7 (13.39)	208	-1.44 (0.72)	105	63.0 (12.74)	105	-0.37 (1.05)	-1.07 (-3.56, 1.42)	0.4003	-0.10 (-0.34, 0.13)	0.3976	
	No	222	65.0 (13.68)	222	0.42 (0.67)	109	65.6 (13.67)	109	1.29 (0.99)	-0.86 (-3.21, 1.48)	0.4704	-0.09 (-0.31, 0.14)	0.4674	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.3871
	Aromatase-Inhibitor	90	62.3 (15.56)	90	-1.74 (1.14)	44	63.0 (14.88)	44	-2.55 (1.74)	0.82 (-3.27, 4.90)	0.6949	0.07 (-0.29, 0.43)	0.6903	
	Anti-estrogen	153	62.1 (13.00)	153	-0.99 (0.80)	70	60.8 (13.80)	70	1.05 (1.25)	-2.04 (-4.94, 0.86)	0.1685	-0.20 (-0.48, 0.08)	0.1638	
	Other	4	67.3 (6.70)	4	2.57 (6.67)	6	72.7 (6.92)	6	-3.70 (6.00)	6.27 (-11.73, 24.27)	0.4901	0.40 (-0.89, 1.68)	0.5432	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=5 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.4534
Visceral	130/ 217 (59.9)	8.3 (5.6, 14.3)	62/ 107 (57.9)	5.6 (3.7, 11.9)	0.88 (0.65, 1.19)	0.4321	
Non-Visceral	145/ 222 (65.3)	6.0 (3.8, 11.1)	69/ 111 (62.2)	9.2 (3.7, 16.7)	1.03 (0.77, 1.37)	0.8277	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8176
De Novo Metastatic	84/ 145 (57.9)	8.8 (5.6, 18.4)	46/ 72 (63.9)	9.3 (4.1, 18.4)	0.86 (0.60, 1.23)	0.4226	
<= 12 Months	56/ 89 (62.9)	6.2 (1.9, 13.1)	24/ 43 (55.8)	5.6 (3.7, 20.3)	1.06 (0.65, 1.71)	0.8153	
> 12 Months	135/ 205 (65.9)	7.4 (4.5, 11.1)	61/ 103 (59.2)	7.5 (3.0, 16.5)	0.98 (0.72, 1.33)	0.9495	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.2876
Prior Hormonal Therapy	166/ 252 (65.9)	5.7 (3.9, 9.8)	71/ 125 (56.8)	9.2 (3.7, 14.9)	1.05 (0.79, 1.38)	0.6835	
No Prior Hormonal Therapy	109/ 187 (58.3)	9.4 (5.7, 16.6)	60/ 93 (64.5)	7.4 (3.7, 14.8)	0.83 (0.61, 1.14)	0.2635	
Age							0.5095
<65 years	157/ 260 (60.4)	8.3 (5.5, 14.3)	82/ 137 (59.9)	9.2 (3.7, 14.8)	0.90 (0.69, 1.18)	0.4856	
>=65 years	118/ 179 (65.9)	7.4 (4.8, 9.3)	49/ 81 (60.5)	7.5 (3.7, 16.7)	1.03 (0.74, 1.44)	0.8358	
Region							0.8959
North America	107/ 166 (64.5)	7.8 (5.6, 11.1)	55/ 97 (56.7)	6.0 (3.7, 24.3)	0.99 (0.72, 1.37)	0.9713	
Europe	125/ 209 (59.8)	8.3 (4.1, 15.2)	58/ 93 (62.4)	9.3 (3.7, 14.8)	0.90 (0.66, 1.23)	0.5223	
Asia Pacific	43/ 64 (67.2)	4.8 (1.9, 14.1)	18/ 28 (64.3)	5.6 (1.0, 37.2)	0.97 (0.56, 1.69)	0.9465	
Race							0.3372
White	209/ 339 (61.7)	9.2 (5.6, 11.6)	97/ 168 (57.7)	9.3 (3.7, 14.8)	0.95 (0.75, 1.21)	0.7493	
Asian	39/ 65 (60.0)	6.0 (2.1, 14.1)	21/ 30 (70.0)	2.8 (1.0, 20.3)	0.75 (0.44, 1.28)	0.3286	
Black	6/ 8 (75.0)	5.8 (0.9, NE)	2/ 3 (66.7)	1.9 (0.9, NE)	0.84 (0.17, 4.21)	0.8466	
Other	21/ 27 (77.8)	3.7 (1.0, 14.9)	11/ 17 (64.7)	14.8 (1.9, NE)	1.68 (0.81, 3.51)	0.1632	
ECOG Performance Status							0.7595
0	173/ 254 (68.1)	6.0 (3.7, 9.1)	70/ 100 (70.0)	4.1 (3.6, 9.3)	0.89 (0.67, 1.17)	0.4437	
1/2	102/ 185 (55.1)	11.0 (5.7, 16.6)	61/ 118 (51.7)	11.1 (7.4, 24.3)	0.97 (0.70, 1.33)	0.8536	
Bone-only disease at baseline							0.4841
Yes	73/ 102 (71.6)	3.9 (2.1, 11.0)	29/ 48 (60.4)	5.6 (1.9, 20.3)	1.09 (0.71, 1.68)	0.6769	
No	202/ 337 (59.9)	7.9 (5.6, 13.1)	102/ 170 (60.0)	9.3 (3.7, 14.8)	0.91 (0.72, 1.15)	0.4647	
Number of disease sites							0.6928
1	98/ 137 (71.5)	5.6 (3.7, 9.5)	41/ 65 (63.1)	5.6 (3.0, 9.3)	1.02 (0.70, 1.46)	0.8914	
2	72/ 116 (62.1)	6.2 (3.7, 13.9)	31/ 52 (59.6)	11.1 (3.7, 24.3)	1.04 (0.68, 1.58)	0.8430	
>=3	105/ 186 (56.5)	9.4 (6.0, 21.7)	59/ 101 (58.4)	9.3 (3.7, 18.6)	0.85 (0.62, 1.17)	0.3371	
Measureable Disease							0.3129
Yes	200/ 334 (59.9)	8.3 (5.6, 13.1)	101/ 167 (60.5)	9.2 (3.7, 14.8)	0.89 (0.70, 1.13)	0.3820	
No	75/ 105 (71.4)	3.9 (2.1, 11.0)	30/ 51 (58.8)	7.4 (3.0, 20.3)	1.15 (0.76, 1.76)	0.4906	
Prior Chemotherapy							0.2960
Yes	142/ 211 (67.3)	5.6 (3.7, 9.8)	62/ 107 (57.9)	5.6 (3.7, 16.5)	1.07 (0.79, 1.44)	0.6029	
No	133/ 228 (58.3)	9.2 (6.0, 15.7)	69/ 111 (62.2)	9.2 (3.7, 14.8)	0.85 (0.64, 1.14)	0.2879	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3391
Aromatase-Inhibitor	62/ 90 (68.9)	6.9 (5.5, 11.1)	29/ 45 (64.4)	3.7 (1.0, 11.3)	0.82 (0.53, 1.28)	0.4119	
Anti-estrogen	100/ 155 (64.5)	4.2 (2.8, 11.3)	38/ 73 (52.1)	11.1 (5.6, 33.4)	1.24 (0.86, 1.81)	0.2399	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (1.0, NE)	3/ 6 (50.0)	NE (1.0, NE)	0.88 (0.15, 5.30)	0.9004	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.7083
Visceral	55/ 217 (25.3)	NE (NE, NE)	21/ 107 (19.6)	NE (NE, NE)	1.08 (0.65, 1.79)	0.7491	
Non-Visceral	67/ 222 (30.2)	NE (40.5, NE)	31/ 111 (27.9)	NE (31.8, NE)	0.95 (0.62, 1.45)	0.8137	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4404
De Novo Metastatic	38/ 145 (26.2)	NE (NE, NE)	14/ 72 (19.4)	NE (35.3, NE)	1.30 (0.71, 2.40)	0.3957	
<= 12 Months	21/ 89 (23.6)	NE (28.1, NE)	7/ 43 (16.3)	NE (NE, NE)	1.08 (0.46, 2.57)	0.8540	
> 12 Months	63/ 205 (30.7)	NE (40.5, NE)	31/ 103 (30.1)	NE (31.8, NE)	0.83 (0.54, 1.28)	0.4037	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.8065
Prior Hormonal Therapy	72/ 252 (28.6)	NE (40.5, NE)	28/ 125 (22.4)	NE (NE, NE)	1.03 (0.67, 1.60)	0.8798	
No Prior Hormonal Therapy	50/ 187 (26.7)	NE (NE, NE)	24/ 93 (25.8)	NE (34.2, NE)	0.95 (0.59, 1.55)	0.8543	
Age							0.4809
<65 years	69/ 260 (26.5)	NE (40.5, NE)	34/ 137 (24.8)	NE (34.2, NE)	0.90 (0.60, 1.36)	0.6301	
>=65 years	53/ 179 (29.6)	NE (NE, NE)	18/ 81 (22.2)	NE (NE, NE)	1.17 (0.69, 2.00)	0.5539	
Region							0.3552
North America	50/ 166 (30.1)	NE (31.0, NE)	19/ 97 (19.6)	NE (NE, NE)	1.33 (0.79, 2.26)	0.2814	
Europe	57/ 209 (27.3)	NE (NE, NE)	25/ 93 (26.9)	NE (31.8, NE)	0.87 (0.55, 1.40)	0.5752	
Asia Pacific	15/ 64 (23.4)	NE (NE, NE)	8/ 28 (28.6)	37.2 (29.5, NE)	0.73 (0.31, 1.72)	0.4757	
Race							0.0565
White	92/ 339 (27.1)	NE (40.5, NE)	36/ 168 (21.4)	NE (35.3, NE)	1.07 (0.73, 1.58)	0.7286	
Asian	15/ 65 (23.1)	NE (NE, NE)	11/ 30 (36.7)	37.2 (7.4, NE)	0.53 (0.24, 1.16)	0.1110	
Black	1/ 8 (12.5)	NE (1.8, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (0.9, NE)	0.31 (0.02, 4.97)	0.3784	
Other	14/ 27 (51.9)	18.9 (7.6, NE)	4/ 17 (23.5)	NE (7.6, NE)	2.66 (0.87, 8.13)	0.0733	
ECOG Performance Status							0.4798
0	77/ 254 (30.3)	NE (37.4, NE)	25/ 100 (25.0)	NE (37.2, NE)	1.10 (0.70, 1.72)	0.6800	
1/2	45/ 185 (24.3)	NE (40.5, NE)	27/ 118 (22.9)	NE (29.5, NE)	0.89 (0.55, 1.43)	0.6217	
Bone-only disease at baseline							0.9027
Yes	34/ 102 (33.3)	NE (28.1, NE)	13/ 48 (27.1)	NE (25.4, NE)	1.03 (0.54, 1.95)	0.9326	
No	88/ 337 (26.1)	NE (40.5, NE)	39/ 170 (22.9)	NE (37.2, NE)	0.99 (0.68, 1.44)	0.9663	
Number of disease sites							0.7394
1	50/ 137 (36.5)	40.5 (26.3, NE)	21/ 65 (32.3)	NE (25.4, NE)	0.98 (0.59, 1.63)	0.9318	
2	27/ 116 (23.3)	NE (NE, NE)	12/ 52 (23.1)	NE (NE, NE)	0.82 (0.41, 1.61)	0.5721	
>=3	45/ 186 (24.2)	NE (NE, NE)	19/ 101 (18.8)	NE (35.3, NE)	1.13 (0.66, 1.93)	0.6680	
Measureable Disease							0.8494
Yes	88/ 334 (26.3)	NE (40.5, NE)	39/ 167 (23.4)	NE (37.2, NE)	0.99 (0.68, 1.44)	0.9462	
No	34/ 105 (32.4)	NE (31.0, NE)	13/ 51 (25.5)	NE (25.4, NE)	1.05 (0.55, 2.00)	0.8772	
Prior Chemotherapy							0.1920
Yes	60/ 211 (28.4)	NE (40.5, NE)	30/ 107 (28.0)	NE (31.8, NE)	0.83 (0.53, 1.28)	0.3952	
No	62/ 228 (27.2)	NE (NE, NE)	22/ 111 (19.8)	NE (35.3, NE)	1.26 (0.77, 2.05)	0.3506	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4297
Aromatase-Inhibitor	27/ 90 (30.0)	NE (31.0, NE)	15/ 45 (33.3)	31.8 (9.4, NE)	0.72 (0.38, 1.36)	0.3183	
Anti-estrogen	42/ 155 (27.1)	NE (40.5, NE)	12/ 73 (16.4)	NE (NE, NE)	1.32 (0.69, 2.52)	0.3935	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (7.4, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	1.22 (0.08, 19.86)	0.8864	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=218) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	Disease Site [Stratification]													0.7708
	Visceral	213	23.7 (5.48)	213	0.30 (0.30)	107	24.0 (5.27)	107	0.86 (0.43)	-0.56 (-1.59, 0.47)	0.2833	-0.13 (-0.36, 0.10)	0.2805	
	Non-Visceral	221	24.2 (5.74)	221	-0.18 (0.27)	109	24.3 (5.66)	109	0.59 (0.40)	-0.77 (-1.72, 0.18)	0.1134	-0.19 (-0.42, 0.04)	0.1102	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.5069
	De Novo Metastatic	142	25.2 (5.21)	142	0.23 (0.34)	72	25.9 (4.86)	72	1.44 (0.48)	-1.21 (-2.36, -0.06)	0.0386	-0.30 (-0.58, -0.01)	0.0394	
	<= 12 Months	89	23.2 (5.45)	89	0.30 (0.43)	43	22.2 (5.99)	43	0.48 (0.68)	-0.18 (-1.75, 1.40)	0.8273	-0.04 (-0.41, 0.32)	0.8231	
	> 12 Months	203	23.5 (5.84)	203	-0.16 (0.30)	101	23.8 (5.32)	101	0.32 (0.44)	-0.48 (-1.53, 0.57)	0.3700	-0.11 (-0.35, 0.13)	0.3655	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.8768
	Prior Hormonal Therapy	250	23.1 (5.70)	250	0.02 (0.26)	123	23.2 (5.52)	123	0.63 (0.40)	-0.61 (-1.55, 0.32)	0.2002	-0.14 (-0.36, 0.07)	0.1932	
	No Prior Hormonal Therapy	184	25.2 (5.26)	184	0.14 (0.31)	93	25.4 (5.15)	93	0.86 (0.44)	-0.72 (-1.77, 0.33)	0.1768	-0.17 (-0.42, 0.08)	0.1767	
	Age													0.3681
	<65 years	258	24.1 (5.59)	258	0.12 (0.27)	137	23.9 (5.62)	137	0.53 (0.38)	-0.41 (-1.32, 0.50)	0.3772	-0.09 (-0.30, 0.11)	0.3742	
	>=65 years	176	23.8 (5.66)	176	-0.01 (0.31)	79	24.6 (5.19)	79	1.06 (0.48)	-1.07 (-2.19, 0.05)	0.0602	-0.26 (-0.52, 0.01)	0.0581	
	Region													0.4987
	North America	165	25.8 (5.25)	165	-0.06 (0.33)	97	24.6 (5.49)	97	0.84 (0.44)	-0.90 (-1.98, 0.18)	0.1030	-0.21 (-0.46, 0.04)	0.1009	
	Europe	205	22.9 (5.70)	205	0.39 (0.29)	91	23.7 (5.55)	91	0.97 (0.45)	-0.58 (-1.63, 0.46)	0.2760	-0.14 (-0.39, 0.11)	0.2711	
	Asia Pacific	64	22.7 (5.10)	64	-0.70 (0.54)	28	24.3 (5.09)	28	-1.13 (0.82)	0.43 (-1.50, 2.36)	0.6613	0.10 (-0.35, 0.54)	0.6620	
	Race													0.1022
	White	335	24.2 (5.67)	335	0.26 (0.22)	167	24.3 (5.70)	167	1.22 (0.32)	-0.97 (-1.73, -0.20)	0.0137	-0.24 (-0.42, -0.05)	0.0129	
	Asian	65	22.0 (4.86)	65	-0.42 (0.57)	30	23.5 (5.15)	30	-1.73 (0.86)	1.31 (-0.72, 3.34)	0.2054	0.28 (-0.16, 0.71)	0.2078	
	Black	8	26.8 (3.59)	8	NE	3	26.2 (3.33)	3	NE	NE		NE		
	Other	26	25.7 (6.01)	26	-1.52 (0.99)	16	24.0 (3.61)	16	0.11 (1.27)	-1.62 (-4.80, 1.55)	0.3155	-0.31 (-0.94, 0.31)	0.3248	
	ECOG Performance Status													0.4457
	0	252	24.4 (5.33)	252	-0.35 (0.27)	99	24.6 (4.99)	99	0.51 (0.44)	-0.86 (-1.86, 0.15)	0.0938	-0.20 (-0.43, 0.03)	0.0919	
	1/2	182	23.5 (5.96)	182	0.61 (0.31)	117	23.8 (5.83)	117	0.92 (0.40)	-0.31 (-1.29, 0.67)	0.5369	-0.07 (-0.31, 0.16)	0.5348	
	Bone-only disease at baseline													0.5407
	Yes	102	24.3 (5.72)	102	-0.87 (0.37)	46	24.3 (6.02)	46	0.16 (0.61)	-1.03 (-2.43, 0.38)	0.1536	-0.26 (-0.61, 0.09)	0.1425	
	No	332	23.9 (5.59)	332	0.34 (0.23)	170	24.1 (5.32)	170	0.86 (0.33)	-0.52 (-1.32, 0.28)	0.2032	-0.12 (-0.31, 0.06)	0.2015	
	Number of disease sites													0.6956
	1	135	24.1 (5.54)	135	-1.00 (0.36)	63	24.2 (5.79)	63	-0.11 (0.55)	-0.89 (-2.17, 0.39)	0.1725	-0.21 (-0.51, 0.09)	0.1669	
	2	115	23.8 (5.73)	115	0.46 (0.35)	52	23.2 (5.05)	52	0.61 (0.54)	-0.14 (-1.40, 1.12)	0.8265	-0.04 (-0.36, 0.29)	0.8252	
	>=3	184	24.0 (5.63)	184	0.58 (0.32)	101	24.7 (5.44)	101	1.26 (0.45)	-0.68 (-1.76, 0.40)	0.2177	-0.15 (-0.40, 0.09)	0.2163	
	Measureable Disease													0.3077
	Yes	329	23.9 (5.61)	329	0.34 (0.24)	167	24.2 (5.34)	167	0.79 (0.34)	-0.45 (-1.26, 0.36)	0.2749	-0.10 (-0.29, 0.08)	0.2731	
	No	105	24.3 (5.64)	105	-0.83 (0.37)	49	24.2 (5.90)	49	0.45 (0.60)	-1.28 (-2.66, 0.10)	0.0684	-0.32 (-0.67, 0.02)	0.0622	
	Prior Chemotherapy													0.8108
	Yes	209	23.0 (5.74)	209	-0.02 (0.30)	106	23.4 (5.15)	106	0.57 (0.43)	-0.59 (-1.62, 0.44)	0.2621	-0.14 (-0.37, 0.10)	0.2575	
	No	225	24.9 (5.34)	225	0.14 (0.27)	110	24.9 (5.67)	110	0.90 (0.40)	-0.76 (-1.71, 0.19)	0.1154	-0.18 (-0.41, 0.04)	0.1134	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.5096
	Aromatase-Inhibitor	90	23.0 (6.29)	90	0.06 (0.43)	45	23.7 (5.74)	45	-0.04 (0.64)	0.10 (-1.41, 1.61)	0.8925	0.02 (-0.33, 0.38)	0.8912	
	Anti-estrogen	153	23.1 (5.43)	153	-0.03 (0.34)	71	22.7 (5.58)	71	1.01 (0.53)	-1.05 (-2.27, 0.18)	0.0950	-0.24 (-0.53, 0.04)	0.0900	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=439)			Placebo + Letrozole (N=218)						
		Baseline			Baseline						
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1] LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1] LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value Interaction p-Value [3]
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	Other	4	22.8 (3.59)	4 1.65 (2.52)	6	25.7 (2.50)	6 1.97 (2.43)	-0.32 (-7.39, 6.76)	0.9295	-0.05 (-1.32, 1.21)	0.9375

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.1856
Visceral	56/ 217 (25.8)	NE (NE, NE)	27/ 107 (25.2)	NE (29.4, NE)	0.94 (0.60, 1.50)	0.8104	
Non-Visceral	74/ 222 (33.3)	NE (37.2, NE)	24/ 111 (21.6)	NE (35.3, NE)	1.45 (0.92, 2.30)	0.1094	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.7030
De Novo Metastatic	44/ 145 (30.3)	NE (NE, NE)	17/ 72 (23.6)	NE (35.3, NE)	1.37 (0.78, 2.39)	0.2724	
<= 12 Months	20/ 89 (22.5)	NE (NE, NE)	9/ 43 (20.9)	29.4 (15.0, NE)	0.90 (0.41, 1.99)	0.7976	
> 12 Months	66/ 205 (32.2)	NE (36.4, NE)	25/ 103 (24.3)	NE (31.8, NE)	1.17 (0.74, 1.86)	0.4997	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4826
Prior Hormonal Therapy	74/ 252 (29.4)	NE (37.2, NE)	25/ 125 (20.0)	NE (31.8, NE)	1.31 (0.83, 2.07)	0.2386	
No Prior Hormonal Therapy	56/ 187 (29.9)	NE (NE, NE)	26/ 93 (28.0)	NE (35.3, NE)	1.05 (0.66, 1.67)	0.8421	
Age							0.6393
<65 years	69/ 260 (26.5)	NE (NE, NE)	31/ 137 (22.6)	NE (31.8, NE)	1.09 (0.71, 1.67)	0.6835	
>=65 years	61/ 179 (34.1)	NE (36.4, NE)	20/ 81 (24.7)	NE (26.3, NE)	1.28 (0.77, 2.13)	0.3316	
Region							0.5543
North America	51/ 166 (30.7)	NE (37.2, NE)	19/ 97 (19.6)	NE (NE, NE)	1.45 (0.86, 2.46)	0.1639	
Europe	57/ 209 (27.3)	NE (NE, NE)	21/ 93 (22.6)	NE (31.8, NE)	1.13 (0.68, 1.86)	0.6393	
Asia Pacific	22/ 64 (34.4)	NE (21.7, NE)	11/ 28 (39.3)	29.4 (11.1, NE)	0.88 (0.42, 1.81)	0.7284	
Race							0.3549
White	94/ 339 (27.7)	NE (NE, NE)	31/ 168 (18.5)	NE (NE, NE)	1.35 (0.90, 2.03)	0.1443	
Asian	20/ 65 (30.8)	NE (26.0, NE)	13/ 30 (43.3)	22.0 (11.1, NE)	0.70 (0.34, 1.40)	0.3109	
Black	3/ 8 (37.5)	15.3 (1.8, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (11.7, NE)	1.34 (0.14, 13.01)	0.8012	
Other	13/ 27 (48.1)	21.3 (7.4, NE)	6/ 17 (35.3)	NE (3.9, NE)	1.55 (0.59, 4.08)	0.3713	
ECOG Performance Status							0.6911
0	76/ 254 (29.9)	NE (37.2, NE)	26/ 100 (26.0)	NE (31.8, NE)	1.11 (0.71, 1.73)	0.6482	
1/2	54/ 185 (29.2)	NE (NE, NE)	25/ 118 (21.2)	NE (31.3, NE)	1.28 (0.80, 2.06)	0.3053	
Bone-only disease at baseline							0.4966
Yes	34/ 102 (33.3)	NE (35.8, NE)	9/ 48 (18.8)	NE (31.8, NE)	1.48 (0.71, 3.09)	0.2910	
No	96/ 337 (28.5)	NE (NE, NE)	42/ 170 (24.7)	NE (35.3, NE)	1.11 (0.77, 1.60)	0.5587	
Number of disease sites							0.9727
1	47/ 137 (34.3)	NE (27.7, NE)	17/ 65 (26.2)	NE (22.2, NE)	1.16 (0.66, 2.01)	0.6124	
2	33/ 116 (28.4)	NE (37.2, NE)	11/ 52 (21.2)	NE (31.3, NE)	1.27 (0.64, 2.51)	0.4929	
>=3	50/ 186 (26.9)	NE (NE, NE)	23/ 101 (22.8)	NE (35.3, NE)	1.14 (0.70, 1.87)	0.5970	
Measureable Disease							0.6520
Yes	96/ 334 (28.7)	NE (NE, NE)	41/ 167 (24.6)	NE (35.3, NE)	1.14 (0.79, 1.64)	0.4948	
No	34/ 105 (32.4)	NE (35.8, NE)	10/ 51 (19.6)	NE (31.8, NE)	1.36 (0.67, 2.77)	0.3872	
Prior Chemotherapy							0.5280
Yes	59/ 211 (28.0)	NE (37.2, NE)	25/ 107 (23.4)	NE (31.3, NE)	1.05 (0.66, 1.68)	0.8355	
No	71/ 228 (31.1)	NE (NE, NE)	26/ 111 (23.4)	NE (35.3, NE)	1.31 (0.84, 2.05)	0.2370	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1843
Aromatase-Inhibitor	25/ 90 (27.8)	NE (26.0, NE)	13/ 45 (28.9)	31.8 (20.8, NE)	0.77 (0.39, 1.52)	0.4466	
Anti-estrogen	46/ 155 (29.7)	NE (NE, NE)	10/ 73 (13.7)	NE (NE, NE)	2.04 (1.03, 4.04)	0.0374	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (14.8, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (5.6, NE)	0.65 (0.03, 12.02)	0.7680	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=439) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=439) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=218) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=218) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.8040
Visceral	132/ 217 (60.8)	7.4 (4.1, 11.3)	56/ 107 (52.3)	11.1 (3.7, 18.4)	1.17 (0.85, 1.59)	0.3258	
Non-Visceral	162/ 222 (73.0)	4.4 (3.7, 6.0)	66/ 111 (59.5)	7.5 (3.7, 12.9)	1.24 (0.93, 1.65)	0.1332	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8117
De Novo Metastatic	97/ 145 (66.9)	5.7 (3.7, 9.5)	38/ 72 (52.8)	11.0 (3.7, NE)	1.31 (0.90, 1.90)	0.1509	
<= 12 Months	59/ 89 (66.3)	4.0 (1.9, 11.1)	25/ 43 (58.1)	5.6 (3.7, 18.4)	1.11 (0.69, 1.77)	0.6846	
> 12 Months	138/ 205 (67.3)	5.6 (3.9, 9.2)	59/ 103 (57.3)	7.4 (3.7, 13.1)	1.19 (0.87, 1.61)	0.2590	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9884
Prior Hormonal Therapy	167/ 252 (66.3)	5.5 (3.8, 7.5)	69/ 125 (55.2)	9.1 (3.7, 18.4)	1.20 (0.91, 1.59)	0.1905	
No Prior Hormonal Therapy	127/ 187 (67.9)	5.7 (3.7, 10.1)	53/ 93 (57.0)	7.4 (3.7, 16.8)	1.20 (0.87, 1.66)	0.2364	
Age							0.1741
<65 years	173/ 260 (66.5)	5.7 (3.8, 8.3)	82/ 137 (59.9)	7.4 (3.7, 12.9)	1.07 (0.82, 1.40)	0.5845	
>=65 years	121/ 179 (67.6)	5.6 (3.7, 10.1)	40/ 81 (49.4)	11.0 (4.0, NE)	1.46 (1.02, 2.09)	0.0327	
Region							0.5769
North America	115/ 166 (69.3)	7.4 (3.9, 9.8)	50/ 97 (51.5)	11.1 (3.7, 33.6)	1.27 (0.91, 1.77)	0.1454	
Europe	132/ 209 (63.2)	5.6 (3.7, 10.4)	52/ 93 (55.9)	11.0 (5.6, 20.0)	1.25 (0.91, 1.73)	0.1694	
Asia Pacific	47/ 64 (73.4)	3.7 (1.8, 7.4)	20/ 28 (71.4)	3.7 (1.0, 13.1)	0.92 (0.54, 1.56)	0.7595	
Race							0.0040
White	223/ 339 (65.8)	5.7 (4.2, 9.7)	90/ 168 (53.6)	9.4 (5.6, 16.8)	1.22 (0.95, 1.55)	0.1100	
Asian	44/ 65 (67.7)	4.0 (1.9, 8.6)	23/ 30 (76.7)	2.8 (1.0, 7.4)	0.64 (0.38, 1.08)	0.0971	
Black	5/ 8 (62.5)	4.8 (0.9, NE)	2/ 3 (66.7)	3.7 (0.9, NE)	0.94 (0.18, 4.88)	0.9557	
Other	22/ 27 (81.5)	3.7 (1.0, 5.6)	7/ 17 (41.2)	33.2 (1.9, NE)	4.30 (1.69, 10.90)	0.0009	
ECOG Performance Status							0.6478
0	176/ 254 (69.3)	5.6 (3.9, 7.6)	58/ 100 (58.0)	9.1 (3.9, 20.0)	1.26 (0.94, 1.70)	0.1115	
1/2	118/ 185 (63.8)	5.6 (3.7, 9.8)	64/ 118 (54.2)	7.5 (3.7, 13.1)	1.15 (0.85, 1.57)	0.3531	
Bone-only disease at baseline							0.7674
Yes	83/ 102 (81.4)	3.7 (1.9, 5.5)	30/ 48 (62.5)	4.0 (1.9, 20.0)	1.27 (0.83, 1.92)	0.2571	
No	211/ 337 (62.6)	7.4 (5.5, 9.7)	92/ 170 (54.1)	9.4 (5.6, 16.8)	1.17 (0.92, 1.50)	0.1919	
Number of disease sites							0.8433
1	109/ 137 (79.6)	3.7 (1.9, 5.5)	41/ 65 (63.1)	5.6 (3.0, 12.9)	1.30 (0.91, 1.86)	0.1428	
2	77/ 116 (66.4)	5.7 (3.8, 11.1)	30/ 52 (57.7)	11.1 (3.7, 16.8)	1.19 (0.78, 1.82)	0.4069	
>=3	108/ 186 (58.1)	9.5 (5.6, 18.9)	51/ 101 (50.5)	9.4 (3.7, NE)	1.12 (0.80, 1.56)	0.4887	
Measureable Disease							0.5922
Yes	209/ 334 (62.6)	6.5 (5.5, 9.8)	91/ 167 (54.5)	9.1 (5.6, 16.8)	1.16 (0.91, 1.48)	0.2291	
No	85/ 105 (81.0)	3.9 (1.9, 5.5)	31/ 51 (60.8)	5.6 (2.1, 20.0)	1.33 (0.88, 2.00)	0.1688	
Prior Chemotherapy							0.6212
Yes	141/ 211 (66.8)	5.6 (3.9, 8.6)	62/ 107 (57.9)	5.6 (3.7, 18.4)	1.14 (0.84, 1.53)	0.3824	
No	153/ 228 (67.1)	5.6 (3.7, 7.8)	60/ 111 (54.1)	9.4 (4.0, 33.2)	1.27 (0.94, 1.71)	0.1072	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2732
Aromatase-Inhibitor	60/ 90 (66.7)	5.6 (3.9, 11.1)	28/ 45 (62.2)	3.7 (1.9, 12.9)	0.90 (0.57, 1.41)	0.6685	
Anti-estrogen	102/ 155 (65.8)	4.0 (3.7, 7.6)	38/ 73 (52.1)	13.1 (5.5, 23.1)	1.37 (0.94, 1.98)	0.0996	
Other	3/ 4 (75.0)	5.2 (1.0, NE)	2/ 6 (33.3)	20.0 (1.0, 20.0)	2.40 (0.39, 14.52)	0.3276	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.16.2: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-B Total Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
FACT-B Total Score	Region/Ethnicity [Stratification]													0.9147
	Mainland Chinese	139	108.7 (18.60)	139	-1.67 (1.35)	144	106.3 (17.99)	144	-2.30 (1.38)	0.62 (-3.18, 4.42)	0.7480	0.04 (-0.19, 0.27)	0.7487	
	Other	27	97.8 (21.94)	27	-0.66 (3.25)	27	108.7 (17.78)	27	-0.74 (3.36)	0.08 (-9.12, 9.28)	0.9865	0.00 (-0.53, 0.54)	0.9866	
	Disease Site [Stratification]													0.6997
	Visceral	93	102.8 (20.26)	93	-1.07 (1.58)	96	108.2 (16.80)	96	-1.05 (1.60)	-0.02 (-4.45, 4.40)	0.9919	-0.00 (-0.29, 0.28)	0.9919	
	Non-Visceral	73	112.3 (17.28)	73	-1.50 (1.87)	75	104.8 (19.21)	75	-2.84 (1.95)	1.34 (-3.98, 6.65)	0.6218	0.08 (-0.24, 0.40)	0.6226	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.5172
	De Novo Metastatic	34	108.2 (18.51)	34	2.10 (2.10)	32	107.8 (18.42)	32	-1.67 (2.45)	3.77 (-2.56, 10.11)	0.2430	0.29 (-0.20, 0.77)	0.2490	
	<= 12 Months	54	107.0 (20.71)	54	-4.57 (2.22)	54	106.2 (17.20)	54	-4.70 (2.28)	0.13 (-6.12, 6.38)	0.9674	0.01 (-0.37, 0.39)	0.9676	
	> 12 Months	78	106.4 (19.35)	78	-1.63 (1.95)	85	106.6 (18.37)	85	-0.64 (1.92)	-0.99 (-6.36, 4.37)	0.7174	-0.06 (-0.36, 0.25)	0.7190	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.8056
	Prior Hormonal Therapy	100	105.1 (20.59)	100	-2.35 (1.73)	104	105.9 (17.87)	104	-3.20 (1.75)	0.85 (-3.97, 5.68)	0.7286	0.05 (-0.23, 0.32)	0.7300	
	No Prior Hormonal Therapy	66	109.8 (17.58)	66	-0.69 (1.81)	67	107.9 (18.07)	67	-0.66 (1.88)	-0.03 (-5.14, 5.08)	0.9912	-0.00 (-0.34, 0.34)	0.9913	
	Age													0.9631
	<65 years	152	106.6 (19.86)	152	-1.38 (1.30)	147	106.3 (17.53)	147	-1.88 (1.39)	0.50 (-3.22, 4.22)	0.7920	0.03 (-0.20, 0.26)	0.7923	
	>=65 years	14	111.0 (15.55)	14	-2.68 (4.20)	24	109.4 (20.36)	24	-2.92 (3.18)	0.24 (-10.09, 10.58)	0.9634	0.02 (-0.64, 0.67)	0.9641	
	ECOG Performance Status													0.0190
	0	82	106.7 (20.90)	82	-0.88 (1.93)	81	108.8 (17.62)	81	-5.74 (1.98)	4.86 (-0.57, 10.29)	0.0791	0.27 (-0.03, 0.58)	0.0817	
	1/2	84	107.2 (18.22)	84	-1.84 (1.49)	90	104.8 (18.09)	90	1.51 (1.54)	-3.35 (-7.55, 0.85)	0.1183	-0.24 (-0.53, 0.06)	0.1223	
	Bone-only disease at baseline													0.3307
	Yes	25	108.8 (19.00)	25	2.49 (3.04)	31	104.5 (20.02)	31	-1.94 (2.88)	4.43 (-3.80, 12.66)	0.2909	0.28 (-0.25, 0.81)	0.3025	
	No	141	106.6 (19.67)	141	-2.08 (1.32)	140	107.2 (17.46)	140	-2.03 (1.38)	-0.05 (-3.80, 3.70)	0.9787	-0.00 (-0.24, 0.23)	0.9788	
	Number of disease sites													0.5744
	1	50	111.1 (18.90)	50	-0.49 (2.09)	50	108.0 (18.63)	50	-0.49 (2.17)	0.00 (-5.91, 5.91)	0.9999	0.00 (-0.39, 0.39)	0.9999	
	2	35	106.1 (17.97)	35	0.02 (3.44)	38	103.6 (20.41)	38	-4.52 (3.33)	4.54 (-4.86, 13.93)	0.3437	0.22 (-0.24, 0.68)	0.3499	
	>=3	81	104.8 (20.37)	81	-3.21 (1.74)	83	107.3 (16.26)	83	-2.05 (1.82)	-1.16 (-6.09, 3.77)	0.6453	-0.07 (-0.38, 0.23)	0.6470	
	Measureable Disease													0.2809
	Yes	143	107.0 (19.38)	143	-2.25 (1.33)	142	107.0 (17.69)	142	-2.10 (1.39)	-0.15 (-3.92, 3.61)	0.9360	-0.01 (-0.24, 0.22)	0.9362	
	No	23	106.7 (20.87)	23	2.98 (3.18)	29	105.3 (19.27)	29	-2.01 (2.98)	4.99 (-3.58, 13.55)	0.2536	0.31 (-0.24, 0.86)	0.2662	
	Prior Chemotherapy													0.2259
	Yes	123	106.7 (20.27)	123	-3.35 (1.54)	129	106.6 (18.32)	129	-2.44 (1.54)	-0.91 (-5.18, 3.36)	0.6763	-0.05 (-0.30, 0.19)	0.6775	
	No	43	107.8 (17.44)	43	2.47 (2.02)	42	106.9 (16.85)	42	-1.13 (2.26)	3.61 (-2.33, 9.54)	0.2338	0.26 (-0.17, 0.68)	0.2392	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.6016
	Aromatase-Inhibitor	22	108.1 (19.14)	22	-4.46 (4.95)	20	110.8 (16.98)	20	-8.22 (5.35)	3.76 (-10.52, 18.04)	0.6051	0.16 (-0.45, 0.76)	0.6128	
	Anti-estrogen	78	104.4 (20.97)	78	-1.83 (1.82)	89	105.4 (17.89)	89	-1.57 (1.74)	-0.25 (-5.18, 4.68)	0.9194	-0.02 (-0.32, 0.29)	0.9199	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=7 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.9546
Mainland Chinese	98/ 139 (70.5)	5.6 (3.7, 7.6)	86/ 144 (59.7)	7.4 (3.9, 12.0)	1.15 (0.86, 1.54)	0.3183	
Other	18/ 27 (66.7)	13.1 (3.0, 24.9)	13/ 27 (48.1)	14.8 (3.7, NE)	1.05 (0.51, 2.17)	0.8768	
Disease Site [Stratification]							0.7442
Visceral	64/ 93 (68.8)	5.7 (3.1, 9.2)	56/ 96 (58.3)	7.6 (5.5, 12.0)	1.12 (0.78, 1.60)	0.5242	
Non-Visceral	52/ 73 (71.2)	5.8 (3.6, 11.8)	43/ 75 (57.3)	12.9 (2.9, 27.7)	1.23 (0.82, 1.85)	0.2883	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.7543
De Novo Metastatic	26/ 34 (76.5)	2.6 (1.3, 7.4)	19/ 32 (59.4)	5.6 (1.9, 27.7)	1.40 (0.77, 2.52)	0.2552	
<= 12 Months	38/ 54 (70.4)	5.6 (3.1, 9.9)	34/ 54 (63.0)	2.9 (1.8, 11.2)	0.99 (0.62, 1.58)	0.9649	
> 12 Months	52/ 78 (66.7)	11.3 (4.2, 17.5)	46/ 85 (54.1)	12.9 (7.4, 31.3)	1.16 (0.78, 1.73)	0.4508	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.2466
Prior Hormonal Therapy	66/ 100 (66.0)	7.6 (3.7, 14.8)	63/ 104 (60.6)	7.6 (5.5, 12.0)	1.02 (0.72, 1.44)	0.8962	
No Prior Hormonal Therapy	50/ 66 (75.8)	4.2 (1.9, 9.6)	36/ 67 (53.7)	12.9 (3.7, 31.3)	1.42 (0.92, 2.17)	0.1023	
Age							0.9946
<65 years	107/ 152 (70.4)	6.0 (3.7, 9.9)	84/ 147 (57.1)	8.7 (5.5, 16.6)	1.13 (0.85, 1.51)	0.3483	
>=65 years	9/ 14 (64.3)	3.8 (1.9, NE)	15/ 24 (62.5)	7.4 (1.9, NE)	1.22 (0.53, 2.79)	0.6420	
ECOG Performance Status							0.3392
0	60/ 82 (73.2)	5.8 (2.9, 11.3)	54/ 81 (66.7)	5.6 (1.9, 9.3)	1.01 (0.70, 1.46)	0.8861	
1/2	56/ 84 (66.7)	5.8 (3.7, 11.6)	45/ 90 (50.0)	12.9 (7.4, 27.7)	1.31 (0.89, 1.94)	0.1773	
Bone-only disease at baseline							0.1570
Yes	15/ 25 (60.0)	17.5 (5.7, 30.8)	19/ 31 (61.3)	5.7 (1.0, 31.3)	0.77 (0.39, 1.51)	0.4740	
No	101/ 141 (71.6)	4.2 (3.1, 7.4)	80/ 140 (57.1)	8.7 (5.6, 12.9)	1.26 (0.94, 1.69)	0.1124	
Number of disease sites							0.8656
1	34/ 50 (68.0)	13.1 (3.9, 20.3)	26/ 50 (52.0)	16.6 (1.9, NE)	1.12 (0.67, 1.86)	0.6327	
2	21/ 35 (60.0)	5.8 (1.9, NE)	22/ 38 (57.9)	7.4 (1.8, NE)	1.05 (0.58, 1.92)	0.8803	
>=3	61/ 81 (75.3)	3.8 (2.2, 7.4)	51/ 83 (61.4)	7.6 (5.5, 12.9)	1.26 (0.87, 1.84)	0.2084	
Measureable Disease							0.2999
Yes	102/ 143 (71.3)	5.6 (3.1, 7.6)	82/ 142 (57.7)	7.6 (5.6, 12.9)	1.22 (0.91, 1.64)	0.1623	
No	14/ 23 (60.9)	17.5 (5.6, NE)	17/ 29 (58.6)	16.6 (1.9, NE)	0.83 (0.41, 1.69)	0.6422	
Prior Chemotherapy							0.8155
Yes	87/ 123 (70.7)	6.0 (3.8, 10.5)	74/ 129 (57.4)	7.6 (5.5, 14.8)	1.17 (0.86, 1.59)	0.3007	
No	29/ 43 (67.4)	4.1 (1.9, 20.6)	25/ 42 (59.5)	8.7 (2.1, 27.7)	1.14 (0.66, 1.94)	0.6257	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9516
Aromatase-Inhibitor	13/ 22 (59.1)	7.6 (1.0, NE)	11/ 20 (55.0)	11.1 (1.0, NE)	1.07 (0.48, 2.39)	0.8434	
Anti-estrogen	53/ 78 (67.9)	6.8 (3.7, 14.9)	53/ 89 (59.6)	7.6 (5.6, 12.9)	1.08 (0.74, 1.58)	0.6683	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.6084
Mainland Chinese	44/ 139 (31.7)	NE (35.6, NE)	41/ 144 (28.5)	NE (20.5, NE)	0.98 (0.64, 1.50)	0.9162	
Other	7/ 27 (25.9)	NE (27.2, NE)	4/ 27 (14.8)	NE (33.2, NE)	1.30 (0.38, 4.46)	0.6785	
Disease Site [Stratification]							0.9805
Visceral	23/ 93 (24.7)	NE (NE, NE)	22/ 96 (22.9)	NE (33.2, NE)	1.01 (0.56, 1.81)	0.9882	
Non-Visceral	28/ 73 (38.4)	41.3 (27.2, NE)	23/ 75 (30.7)	NE (16.6, NE)	0.99 (0.57, 1.72)	0.9643	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.7369
De Novo Metastatic	12/ 34 (35.3)	NE (24.8, NE)	6/ 32 (18.8)	NE (14.8, NE)	1.39 (0.52, 3.76)	0.5111	
<= 12 Months	19/ 54 (35.2)	30.8 (10.5, NE)	17/ 54 (31.5)	33.2 (16.6, NE)	0.93 (0.48, 1.81)	0.8470	
> 12 Months	20/ 78 (25.6)	NE (NE, NE)	22/ 85 (25.9)	NE (NE, NE)	0.89 (0.48, 1.63)	0.6943	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1522
Prior Hormonal Therapy	26/ 100 (26.0)	NE (35.6, NE)	30/ 104 (28.8)	NE (20.5, NE)	0.80 (0.47, 1.35)	0.4049	
No Prior Hormonal Therapy	25/ 66 (37.9)	47.6 (21.5, NE)	15/ 67 (22.4)	NE (NE, NE)	1.42 (0.74, 2.70)	0.2881	
Age							0.2756
<65 years	46/ 152 (30.3)	NE (41.3, NE)	40/ 147 (27.2)	NE (33.2, NE)	0.90 (0.59, 1.38)	0.6260	
>=65 years	5/ 14 (35.7)	NE (4.2, NE)	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	1.84 (0.53, 6.36)	0.3306	
ECOG Performance Status							0.1046
0	28/ 82 (34.1)	NE (29.6, NE)	31/ 81 (38.3)	38.7 (14.8, NE)	0.76 (0.46, 1.27)	0.3026	
1/2	23/ 84 (27.4)	NE (35.6, NE)	14/ 90 (15.6)	NE (NE, NE)	1.54 (0.79, 3.01)	0.1993	
Bone-only disease at baseline							0.4830
Yes	8/ 25 (32.0)	NE (29.6, NE)	10/ 31 (32.3)	NE (13.9, NE)	0.74 (0.29, 1.88)	0.5148	
No	43/ 141 (30.5)	NE (41.3, NE)	35/ 140 (25.0)	NE (38.7, NE)	1.08 (0.69, 1.69)	0.7440	
Number of disease sites							0.3489
1	17/ 50 (34.0)	NE (29.6, NE)	14/ 50 (28.0)	NE (16.8, NE)	1.07 (0.53, 2.19)	0.8427	
2	10/ 35 (28.6)	47.6 (47.6, NE)	15/ 38 (39.5)	14.8 (9.2, NE)	0.66 (0.30, 1.47)	0.3055	
>=3	24/ 81 (29.6)	NE (24.8, NE)	16/ 83 (19.3)	NE (33.2, NE)	1.29 (0.69, 2.44)	0.4236	
Measureable Disease							0.5678
Yes	43/ 143 (30.1)	NE (41.3, NE)	35/ 142 (24.6)	NE (38.7, NE)	1.07 (0.68, 1.67)	0.7781	
No	8/ 23 (34.8)	NE (11.2, NE)	10/ 29 (34.5)	NE (13.9, NE)	0.80 (0.31, 2.03)	0.6263	
Prior Chemotherapy							0.1692
Yes	37/ 123 (30.1)	NE (35.6, NE)	39/ 129 (30.2)	NE (20.5, NE)	0.88 (0.56, 1.38)	0.5657	
No	14/ 43 (32.6)	NE (27.2, NE)	6/ 42 (14.3)	NE (NE, NE)	1.85 (0.71, 4.85)	0.2033	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5677
Aromatase-Inhibitor	7/ 22 (31.8)	NE (10.5, NE)	5/ 20 (25.0)	NE (14.8, NE)	1.09 (0.34, 3.44)	0.8871	
Anti-estrogen	19/ 78 (24.4)	NE (30.8, NE)	26/ 89 (29.2)	NE (20.5, NE)	0.76 (0.42, 1.38)	0.3617	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-G Total Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
FACT-G Total Score	Region/Ethnicity [Stratification]													0.7795
	Mainland Chinese	139	83.8 (15.60)	139	-1.26 (1.15)	144	82.4 (14.76)	144	-2.72 (1.17)	1.46 (-1.75, 4.68)	0.3718	0.11 (-0.13, 0.34)	0.3736	
	Other	27	76.9 (18.49)	27	-2.26 (2.59)	27	86.4 (14.66)	27	-2.59 (2.65)	0.33 (-6.96, 7.62)	0.9296	0.02 (-0.51, 0.56)	0.9305	
	Disease Site [Stratification]													0.3810
	Visceral	93	79.8 (16.92)	93	-1.71 (1.35)	96	84.0 (14.14)	96	-1.93 (1.36)	0.22 (-3.55, 3.98)	0.9100	0.02 (-0.27, 0.30)	0.9102	
	Non-Visceral	73	86.2 (14.68)	73	-0.64 (1.53)	75	81.7 (15.54)	75	-3.43 (1.60)	2.79 (-1.57, 7.14)	0.2093	0.21 (-0.12, 0.53)	0.2121	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.6444
	De Novo Metastatic	34	83.4 (15.11)	34	1.60 (1.76)	32	83.5 (15.56)	32	-1.58 (2.04)	3.17 (-2.11, 8.46)	0.2391	0.29 (-0.20, 0.77)	0.2452	
	<= 12 Months	54	81.8 (17.16)	54	-2.82 (1.83)	54	82.7 (13.97)	54	-4.49 (1.88)	1.67 (-3.47, 6.81)	0.5241	0.12 (-0.26, 0.50)	0.5275	
	> 12 Months	78	82.9 (16.24)	78	-2.25 (1.67)	85	83.0 (15.14)	85	-2.10 (1.64)	-0.14 (-4.72, 4.44)	0.9518	-0.01 (-0.32, 0.30)	0.9521	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.6865
	Prior Hormonal Therapy	100	81.0 (17.14)	100	-2.04 (1.45)	104	82.5 (14.54)	104	-3.91 (1.47)	1.87 (-2.17, 5.91)	0.3635	0.13 (-0.15, 0.40)	0.3666	
	No Prior Hormonal Therapy	66	85.2 (14.54)	66	-0.72 (1.53)	67	83.7 (15.21)	67	-1.38 (1.59)	0.66 (-3.66, 4.97)	0.7657	0.05 (-0.29, 0.39)	0.7671	
	Age													0.6278
	<65 years	152	82.3 (16.60)	152	-1.24 (1.09)	147	82.8 (14.46)	147	-2.72 (1.17)	1.48 (-1.66, 4.62)	0.3563	0.11 (-0.12, 0.33)	0.3574	
	>=65 years	14	86.0 (11.53)	14	-3.11 (3.30)	24	84.2 (16.84)	24	-2.44 (2.50)	-0.67 (-8.79, 7.45)	0.8711	-0.05 (-0.71, 0.61)	0.8735	
	ECOG Performance Status													0.0134
	0	82	82.3 (17.50)	82	-0.90 (1.62)	81	85.1 (14.09)	81	-6.01 (1.66)	5.11 (0.56, 9.66)	0.0278	0.34 (0.03, 0.65)	0.0295	
	1/2	84	83.0 (15.01)	84	-1.71 (1.27)	90	81.1 (15.19)	90	0.46 (1.30)	-2.17 (-5.73, 1.38)	0.2310	-0.18 (-0.48, 0.12)	0.2355	
	Bone-only disease at baseline													0.1620
	Yes	25	82.8 (16.63)	25	2.78 (2.43)	31	82.0 (16.08)	31	-3.01 (2.31)	5.79 (-0.79, 12.37)	0.0846	0.45 (-0.08, 0.99)	0.0951	
	No	141	82.6 (16.23)	141	-2.06 (1.12)	140	83.2 (14.52)	140	-2.64 (1.17)	0.58 (-2.60, 3.76)	0.7199	0.04 (-0.19, 0.28)	0.7207	
	Number of disease sites													0.3704
	1	50	85.8 (16.12)	50	0.03 (1.69)	50	84.8 (15.05)	50	-1.74 (1.75)	1.77 (-3.01, 6.54)	0.4677	0.14 (-0.25, 0.54)	0.4716	
	2	35	81.9 (14.42)	35	0.18 (2.66)	38	80.1 (17.09)	38	-4.97 (2.59)	5.15 (-2.13, 12.44)	0.1654	0.32 (-0.14, 0.78)	0.1726	
	>=3	81	81.0 (16.95)	81	-3.13 (1.49)	83	83.2 (13.39)	83	-2.40 (1.56)	-0.73 (-4.96, 3.50)	0.7355	-0.05 (-0.36, 0.25)	0.7367	
	Measureable Disease													0.1640
	Yes	143	82.9 (16.08)	143	-2.14 (1.13)	142	83.1 (14.71)	142	-2.73 (1.18)	0.59 (-2.60, 3.78)	0.7159	0.04 (-0.19, 0.28)	0.7168	
	No	23	81.1 (17.46)	23	3.10 (2.55)	29	82.7 (15.32)	29	-2.86 (2.39)	5.96 (-0.91, 12.83)	0.0889	0.47 (-0.09, 1.02)	0.0998	
	Prior Chemotherapy													0.4459
	Yes	123	82.3 (16.99)	123	-2.71 (1.30)	129	83.1 (15.04)	129	-3.21 (1.29)	0.50 (-3.10, 4.09)	0.7867	0.03 (-0.21, 0.28)	0.7875	
	No	43	83.6 (14.02)	43	1.44 (1.71)	42	82.6 (14.09)	42	-1.46 (1.90)	2.89 (-2.12, 7.91)	0.2580	0.24 (-0.18, 0.67)	0.2634	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.4083
	Aromatase-Inhibitor	22	83.7 (16.69)	22	-3.55 (4.33)	20	87.1 (12.96)	20	-9.85 (4.66)	6.29 (-6.18, 18.77)	0.3222	0.30 (-0.31, 0.91)	0.3344	
	Anti-estrogen	78	80.2 (17.29)	78	-1.60 (1.50)	89	82.1 (14.78)	89	-2.37 (1.43)	0.77 (-3.30, 4.84)	0.7109	0.06 (-0.25, 0.36)	0.7127	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=5 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.8451
Mainland Chinese	105/ 139 (75.5)	3.7 (1.9, 5.7)	99/ 144 (68.8)	2.8 (1.9, 5.6)	1.02 (0.78, 1.35)	0.8523	
Other	19/ 27 (70.4)	8.1 (1.9, 24.9)	17/ 27 (63.0)	9.3 (1.8, 20.3)	0.90 (0.47, 1.74)	0.7679	
Disease Site [Stratification]							0.9942
Visceral	69/ 93 (74.2)	3.7 (1.9, 5.7)	66/ 96 (68.8)	3.7 (1.9, 7.5)	1.02 (0.72, 1.43)	0.9000	
Non-Visceral	55/ 73 (75.3)	5.6 (1.9, 8.1)	50/ 75 (66.7)	1.9 (1.9, 12.9)	1.02 (0.69, 1.49)	0.9402	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4436
De Novo Metastatic	29/ 34 (85.3)	1.9 (1.1, 5.7)	22/ 32 (68.8)	3.8 (1.9, 16.7)	1.28 (0.73, 2.24)	0.3927	
<= 12 Months	36/ 54 (66.7)	5.7 (1.9, 9.9)	36/ 54 (66.7)	1.9 (1.0, 5.6)	0.82 (0.52, 1.31)	0.4637	
> 12 Months	59/ 78 (75.6)	3.9 (1.9, 9.4)	58/ 85 (68.2)	5.6 (1.9, 12.0)	1.03 (0.71, 1.48)	0.9175	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4813
Prior Hormonal Therapy	71/ 100 (71.0)	5.6 (3.1, 7.6)	71/ 104 (68.3)	3.7 (1.9, 7.6)	0.93 (0.67, 1.30)	0.7085	
No Prior Hormonal Therapy	53/ 66 (80.3)	2.1 (1.9, 5.7)	45/ 67 (67.2)	3.7 (1.8, 12.9)	1.13 (0.76, 1.68)	0.5638	
Age							0.9642
<65 years	114/ 152 (75.0)	3.9 (2.2, 6.0)	97/ 147 (66.0)	3.7 (1.9, 7.5)	1.01 (0.77, 1.33)	0.8955	
>=65 years	10/ 14 (71.4)	2.8 (1.0, 5.6)	19/ 24 (79.2)	4.7 (1.9, 9.3)	1.07 (0.50, 2.31)	0.8818	
ECOG Performance Status							0.5324
0	63/ 82 (76.8)	3.7 (1.9, 7.4)	59/ 81 (72.8)	1.9 (1.8, 5.6)	0.92 (0.65, 1.32)	0.7222	
1/2	61/ 84 (72.6)	4.2 (1.9, 6.0)	57/ 90 (63.3)	5.6 (1.9, 12.0)	1.09 (0.76, 1.56)	0.6910	
Bone-only disease at baseline							0.2447
Yes	16/ 25 (64.0)	14.8 (5.6, 35.7)	20/ 31 (64.5)	2.9 (1.0, 31.3)	0.72 (0.37, 1.39)	0.3521	
No	108/ 141 (76.6)	3.6 (1.9, 5.6)	96/ 140 (68.6)	3.7 (1.9, 7.5)	1.08 (0.82, 1.42)	0.5796	
Number of disease sites							0.3700
1	36/ 50 (72.0)	5.9 (1.9, 14.8)	30/ 50 (60.0)	1.9 (1.1, NE)	1.00 (0.61, 1.63)	0.9783	
2	22/ 35 (62.9)	3.8 (1.1, 20.6)	28/ 38 (73.7)	1.9 (1.0, 5.6)	0.77 (0.44, 1.34)	0.3560	
>=3	66/ 81 (81.5)	3.6 (1.9, 5.6)	58/ 83 (69.9)	5.6 (2.8, 9.3)	1.23 (0.86, 1.75)	0.2597	
Measureable Disease							0.4484
Yes	109/ 143 (76.2)	3.7 (1.9, 5.7)	98/ 142 (69.0)	3.7 (1.9, 7.4)	1.05 (0.80, 1.38)	0.7186	
No	15/ 23 (65.2)	14.8 (3.7, 35.7)	18/ 29 (62.1)	2.9 (1.9, NE)	0.80 (0.40, 1.59)	0.5434	
Prior Chemotherapy							0.5803
Yes	90/ 123 (73.2)	3.9 (2.0, 6.1)	87/ 129 (67.4)	2.9 (1.9, 7.4)	0.97 (0.72, 1.30)	0.8406	
No	34/ 43 (79.1)	3.0 (1.9, 5.9)	29/ 42 (69.0)	3.8 (1.9, 16.7)	1.14 (0.69, 1.88)	0.6038	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9710
Aromatase-Inhibitor	15/ 22 (68.2)	3.9 (1.0, 17.4)	13/ 20 (65.0)	2.3 (1.0, NE)	0.96 (0.46, 2.03)	0.9428	
Anti-estrogen	56/ 78 (71.8)	5.7 (3.1, 7.6)	60/ 89 (67.4)	5.5 (1.9, 9.3)	0.97 (0.68, 1.41)	0.9050	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.8764
Mainland Chinese	51/ 139 (36.7)	NE (24.8, NE)	49/ 144 (34.0)	49.8 (16.8, NE)	0.94 (0.63, 1.39)	0.7639	
Other	8/ 27 (29.6)	NE (19.6, NE)	7/ 27 (25.9)	38.8 (14.8, NE)	0.86 (0.31, 2.39)	0.7704	
Disease Site [Stratification]							0.4684
Visceral	31/ 93 (33.3)	NE (16.9, NE)	28/ 96 (29.2)	49.8 (20.5, NE)	1.05 (0.63, 1.75)	0.8640	
Non-Visceral	28/ 73 (38.4)	41.3 (24.8, NE)	28/ 75 (37.3)	NE (14.8, NE)	0.81 (0.48, 1.38)	0.4434	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.9572
De Novo Metastatic	15/ 34 (44.1)	47.6 (13.7, NE)	11/ 32 (34.4)	NE (14.8, NE)	1.06 (0.48, 2.32)	0.8932	
<= 12 Months	20/ 54 (37.0)	30.8 (10.0, NE)	19/ 54 (35.2)	22.2 (16.6, NE)	0.84 (0.45, 1.59)	0.6036	
> 12 Months	24/ 78 (30.8)	NE (21.5, NE)	26/ 85 (30.6)	49.8 (20.8, NE)	0.88 (0.50, 1.53)	0.6484	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0561
Prior Hormonal Therapy	27/ 100 (27.0)	NE (30.8, NE)	35/ 104 (33.7)	49.8 (16.8, NE)	0.68 (0.41, 1.12)	0.1301	
No Prior Hormonal Therapy	32/ 66 (48.5)	21.5 (14.0, NE)	21/ 67 (31.3)	NE (16.8, NE)	1.37 (0.79, 2.38)	0.2653	
Age							0.6761
<65 years	54/ 152 (35.5)	NE (29.6, NE)	48/ 147 (32.7)	NE (16.7, NE)	0.88 (0.60, 1.31)	0.5398	
>=65 years	5/ 14 (35.7)	NE (4.2, NE)	8/ 24 (33.3)	49.8 (17.5, NE)	1.17 (0.38, 3.60)	0.7793	
ECOG Performance Status							0.0733
0	31/ 82 (37.8)	NE (19.6, NE)	37/ 81 (45.7)	20.5 (11.1, NE)	0.69 (0.43, 1.12)	0.1351	
1/2	28/ 84 (33.3)	NE (24.8, NE)	19/ 90 (21.1)	NE (20.8, NE)	1.34 (0.75, 2.41)	0.3202	
Bone-only disease at baseline							0.1430
Yes	7/ 25 (28.0)	NE (29.6, NE)	13/ 31 (41.9)	16.8 (11.1, NE)	0.50 (0.20, 1.27)	0.1343	
No	52/ 141 (36.9)	NE (19.7, NE)	43/ 140 (30.7)	49.8 (20.5, NE)	1.05 (0.70, 1.58)	0.8051	
Number of disease sites							0.1885
1	17/ 50 (34.0)	NE (29.6, NE)	18/ 50 (36.0)	49.8 (16.6, NE)	0.83 (0.43, 1.61)	0.5763	
2	11/ 35 (31.4)	47.6 (11.3, NE)	17/ 38 (44.7)	14.8 (7.7, NE)	0.60 (0.28, 1.29)	0.1869	
>=3	31/ 81 (38.3)	NE (14.0, NE)	21/ 83 (25.3)	NE (17.5, NE)	1.31 (0.75, 2.29)	0.3350	
Measureable Disease							0.2864
Yes	51/ 143 (35.7)	NE (21.5, NE)	43/ 142 (30.3)	49.8 (20.5, NE)	1.02 (0.68, 1.54)	0.9137	
No	8/ 23 (34.8)	NE (29.6, NE)	13/ 29 (44.8)	16.8 (7.6, NE)	0.61 (0.25, 1.48)	0.2710	
Prior Chemotherapy							0.5400
Yes	42/ 123 (34.1)	NE (21.5, NE)	44/ 129 (34.1)	38.8 (17.5, NE)	0.86 (0.56, 1.32)	0.4912	
No	17/ 43 (39.5)	NE (13.8, NE)	12/ 42 (28.6)	NE (14.8, NE)	1.18 (0.56, 2.48)	0.6671	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8484
Aromatase-Inhibitor	6/ 22 (27.3)	NE (19.6, NE)	6/ 20 (30.0)	49.8 (14.8, NE)	0.77 (0.25, 2.41)	0.6556	
Anti-estrogen	21/ 78 (26.9)	NE (30.8, NE)	30/ 89 (33.7)	38.8 (16.7, NE)	0.69 (0.40, 1.22)	0.2010	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Emotional Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Emotional Well-Being Score	Region/Ethnicity [Stratification]													0.4429
	Mainland Chinese	139	18.6 (3.89)	139	0.27 (0.31)	144	17.7 (4.72)	144	0.16 (0.32)	0.11 (-0.78, 0.99)	0.8098	0.03 (-0.20, 0.26)	0.8102	
	Other	27	15.6 (6.02)	27	1.59 (0.57)	27	19.0 (4.54)	27	0.76 (0.60)	0.84 (-0.80, 2.48)	0.3166	0.27 (-0.26, 0.81)	0.3191	
	Disease Site [Stratification]													0.9705
	Visceral	93	17.2 (4.64)	93	0.38 (0.37)	96	18.6 (4.37)	96	0.14 (0.38)	0.25 (-0.80, 1.29)	0.6427	0.07 (-0.22, 0.35)	0.6432	
	Non-Visceral	73	19.2 (3.88)	73	0.68 (0.42)	75	17.1 (5.01)	75	0.46 (0.44)	0.22 (-0.99, 1.42)	0.7249	0.06 (-0.26, 0.38)	0.7244	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.8893
	De Novo Metastatic	34	18.6 (4.73)	34	1.65 (0.43)	32	17.9 (4.55)	32	1.16 (0.51)	0.49 (-0.83, 1.81)	0.4692	0.18 (-0.31, 0.66)	0.4728	
	<= 12 Months	54	17.9 (4.03)	54	-0.32 (0.53)	54	17.3 (4.78)	54	-0.32 (0.54)	-0.00 (-1.49, 1.48)	0.9990	-0.00 (-0.38, 0.38)	0.9990	
	> 12 Months	78	18.0 (4.60)	78	0.48 (0.42)	85	18.3 (4.71)	85	0.24 (0.42)	0.23 (-0.94, 1.41)	0.6951	0.06 (-0.25, 0.37)	0.6969	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.6044
	Prior Hormonal Therapy	100	17.3 (4.42)	100	0.43 (0.37)	104	17.7 (4.91)	104	-0.03 (0.38)	0.46 (-0.57, 1.49)	0.3780	0.12 (-0.15, 0.40)	0.3806	
	No Prior Hormonal Therapy	66	19.3 (4.18)	66	0.75 (0.41)	67	18.3 (4.38)	67	0.69 (0.43)	0.05 (-1.11, 1.21)	0.9288	0.02 (-0.32, 0.36)	0.9291	
	Age													0.5982
	<65 years	152	18.0 (4.48)	152	0.51 (0.29)	147	17.7 (4.72)	147	0.35 (0.32)	0.16 (-0.69, 1.01)	0.7061	0.04 (-0.18, 0.27)	0.7065	
	>=65 years	14	19.4 (3.79)	14	0.52 (0.87)	24	19.0 (4.53)	24	-0.26 (0.65)	0.78 (-1.36, 2.92)	0.4735	0.24 (-0.42, 0.90)	0.4827	
	ECOG Performance Status													0.0889
	0	82	17.7 (4.79)	82	0.67 (0.42)	81	18.3 (4.48)	81	-0.25 (0.44)	0.93 (-0.27, 2.12)	0.1299	0.24 (-0.07, 0.54)	0.1329	
	1/2	84	18.4 (4.05)	84	0.27 (0.36)	90	17.6 (4.89)	90	0.71 (0.38)	-0.44 (-1.47, 0.58)	0.3978	-0.13 (-0.43, 0.17)	0.4014	
	Bone-only disease at baseline													0.4205
	Yes	25	17.5 (3.97)	25	1.03 (0.80)	31	17.3 (5.38)	31	-0.03 (0.76)	1.06 (-1.10, 3.23)	0.3343	0.25 (-0.27, 0.78)	0.3457	
	No	141	18.2 (4.51)	141	0.45 (0.29)	140	18.1 (4.55)	140	0.33 (0.30)	0.12 (-0.70, 0.93)	0.7811	0.03 (-0.20, 0.27)	0.7816	
	Number of disease sites													0.6228
	1	50	18.5 (3.88)	50	0.42 (0.50)	50	17.8 (4.74)	50	0.50 (0.52)	-0.08 (-1.50, 1.34)	0.9119	-0.02 (-0.41, 0.37)	0.9125	
	2	35	18.3 (4.07)	35	1.08 (0.63)	38	17.2 (5.51)	38	0.11 (0.61)	0.98 (-0.75, 2.70)	0.2689	0.26 (-0.20, 0.72)	0.2750	
	>=3	81	17.7 (4.89)	81	0.20 (0.41)	83	18.3 (4.28)	83	0.10 (0.43)	0.10 (-1.07, 1.27)	0.8680	0.03 (-0.28, 0.33)	0.8687	
	Measureable Disease													0.4934
	Yes	143	18.3 (4.38)	143	0.40 (0.29)	142	18.0 (4.56)	142	0.27 (0.30)	0.13 (-0.69, 0.95)	0.7561	0.04 (-0.20, 0.27)	0.7566	
	No	23	17.0 (4.69)	23	1.12 (0.83)	29	17.3 (5.40)	29	0.16 (0.79)	0.96 (-1.28, 3.20)	0.3999	0.23 (-0.32, 0.78)	0.4117	
	Prior Chemotherapy													0.3079
	Yes	123	17.9 (4.38)	123	0.09 (0.34)	129	17.9 (4.80)	129	0.16 (0.34)	-0.07 (-1.01, 0.87)	0.8874	-0.02 (-0.26, 0.23)	0.8878	
	No	43	18.5 (4.59)	43	1.46 (0.44)	42	18.0 (4.43)	42	0.68 (0.50)	0.77 (-0.54, 2.09)	0.2496	0.25 (-0.18, 0.67)	0.2548	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.3903
	Aromatase-Inhibitor	22	17.3 (4.40)	22	0.94 (0.79)	20	19.1 (4.14)	20	-0.22 (0.84)	1.15 (-1.10, 3.41)	0.3155	0.30 (-0.31, 0.91)	0.3294	
	Anti-estrogen	78	17.3 (4.45)	78	0.34 (0.41)	89	17.4 (4.94)	89	0.29 (0.40)	0.05 (-1.08, 1.18)	0.9297	0.01 (-0.29, 0.32)	0.9301	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.8622
Mainland Chinese	98/ 139 (70.5)	7.6 (5.7, 9.3)	91/ 144 (63.2)	7.6 (5.5, 11.2)	1.02 (0.76, 1.36)	0.8905	
Other	14/ 27 (51.9)	12.5 (1.9, NE)	14/ 27 (51.9)	13.0 (5.5, NE)	0.99 (0.47, 2.09)	0.9651	
Disease Site [Stratification]							0.8848
Visceral	60/ 93 (64.5)	6.0 (3.7, 9.2)	60/ 96 (62.5)	9.2 (5.5, 11.2)	1.01 (0.70, 1.44)	0.9611	
Non-Visceral	52/ 73 (71.2)	9.3 (5.6, 16.9)	45/ 75 (60.0)	9.2 (3.7, 18.5)	1.02 (0.69, 1.53)	0.9196	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.6995
De Novo Metastatic	23/ 34 (67.6)	6.7 (1.1, 17.7)	18/ 32 (56.3)	11.2 (3.8, 22.5)	1.26 (0.68, 2.34)	0.4762	
<= 12 Months	36/ 54 (66.7)	6.8 (3.8, 9.3)	33/ 54 (61.1)	7.6 (1.9, 9.3)	0.98 (0.61, 1.58)	0.9774	
> 12 Months	53/ 78 (67.9)	9.2 (4.2, 16.9)	54/ 85 (63.5)	7.7 (5.6, 12.9)	0.93 (0.63, 1.36)	0.7012	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1437
Prior Hormonal Therapy	64/ 100 (64.0)	7.8 (5.6, 13.0)	67/ 104 (64.4)	7.6 (5.5, 9.3)	0.86 (0.61, 1.22)	0.4023	
No Prior Hormonal Therapy	48/ 66 (72.7)	5.9 (3.8, 9.9)	38/ 67 (56.7)	11.2 (3.8, 22.5)	1.27 (0.83, 1.94)	0.2724	
Age							0.4647
<65 years	103/ 152 (67.8)	7.6 (5.6, 9.9)	87/ 147 (59.2)	9.2 (5.6, 13.0)	1.05 (0.79, 1.40)	0.7377	
>=65 years	9/ 14 (64.3)	5.7 (3.7, NE)	18/ 24 (75.0)	5.6 (1.8, 11.2)	0.81 (0.36, 1.82)	0.6342	
ECOG Performance Status							0.8936
0	56/ 82 (68.3)	7.6 (5.6, 10.5)	50/ 81 (61.7)	7.6 (5.5, 13.0)	1.04 (0.71, 1.52)	0.8456	
1/2	56/ 84 (66.7)	5.9 (3.8, 13.5)	55/ 90 (61.1)	9.3 (5.5, 12.9)	0.98 (0.67, 1.43)	0.9175	
Bone-only disease at baseline							0.0301
Yes	14/ 25 (56.0)	18.6 (7.8, NE)	22/ 31 (71.0)	1.9 (1.8, 16.8)	0.53 (0.27, 1.04)	0.0627	
No	98/ 141 (69.5)	5.9 (4.1, 9.2)	83/ 140 (59.3)	9.3 (7.4, 12.9)	1.16 (0.86, 1.55)	0.3258	
Number of disease sites							0.1763
1	33/ 50 (66.0)	10.5 (7.5, 22.5)	33/ 50 (66.0)	3.7 (1.9, 18.5)	0.74 (0.45, 1.20)	0.2248	
2	25/ 35 (71.4)	3.7 (1.0, 13.0)	28/ 38 (73.7)	5.6 (1.0, 12.9)	0.93 (0.54, 1.60)	0.7355	
>=3	54/ 81 (66.7)	6.0 (3.8, 9.7)	44/ 83 (53.0)	11.1 (7.4, 13.0)	1.34 (0.90, 2.00)	0.1431	
Measureable Disease							0.0855
Yes	98/ 143 (68.5)	6.8 (5.6, 9.3)	84/ 142 (59.2)	9.3 (7.4, 12.9)	1.12 (0.83, 1.50)	0.4545	
No	14/ 23 (60.9)	16.9 (3.9, NE)	21/ 29 (72.4)	1.9 (1.8, 16.8)	0.60 (0.30, 1.18)	0.1376	
Prior Chemotherapy							0.7860
Yes	84/ 123 (68.3)	7.6 (4.1, 9.9)	80/ 129 (62.0)	8.4 (5.5, 12.9)	0.98 (0.72, 1.34)	0.9242	
No	28/ 43 (65.1)	7.5 (3.7, 20.4)	25/ 42 (59.5)	11.1 (3.7, 18.5)	1.09 (0.63, 1.87)	0.7650	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6341
Aromatase-Inhibitor	11/ 22 (50.0)	14.8 (1.9, NE)	11/ 20 (55.0)	5.6 (1.0, NE)	0.80 (0.34, 1.85)	0.6018	
Anti-estrogen	52/ 78 (66.7)	7.5 (3.9, 9.3)	57/ 89 (64.0)	7.7 (5.5, 11.1)	0.96 (0.66, 1.40)	0.8296	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.3310
Mainland Chinese	67/ 139 (48.2)	21.5 (14.8, 40.5)	59/ 144 (41.0)	22.5 (14.5, NE)	1.03 (0.73, 1.46)	0.8661	
Other	6/ 27 (22.2)	NE (21.9, NE)	8/ 27 (29.6)	38.8 (11.1, NE)	0.60 (0.21, 1.75)	0.3492	
Disease Site [Stratification]							0.3743
Visceral	40/ 93 (43.0)	18.7 (11.3, NE)	42/ 96 (43.8)	18.5 (10.3, 45.2)	0.86 (0.56, 1.34)	0.5128	
Non-Visceral	33/ 73 (45.2)	30.8 (18.6, NE)	25/ 75 (33.3)	NE (16.6, NE)	1.16 (0.69, 1.96)	0.5708	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.1382
De Novo Metastatic	15/ 34 (44.1)	47.6 (13.5, NE)	8/ 32 (25.0)	NE (22.5, NE)	1.52 (0.64, 3.60)	0.3349	
<= 12 Months	27/ 54 (50.0)	13.4 (9.3, 30.8)	21/ 54 (38.9)	18.5 (9.2, NE)	1.24 (0.70, 2.20)	0.4557	
> 12 Months	31/ 78 (39.7)	NE (18.7, NE)	38/ 85 (44.7)	20.5 (11.1, NE)	0.71 (0.44, 1.15)	0.1604	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0925
Prior Hormonal Therapy	40/ 100 (40.0)	30.8 (14.8, NE)	45/ 104 (43.3)	17.1 (10.3, NE)	0.78 (0.51, 1.19)	0.2464	
No Prior Hormonal Therapy	33/ 66 (50.0)	21.5 (13.5, NE)	22/ 67 (32.8)	NE (20.3, NE)	1.40 (0.82, 2.41)	0.2148	
Age							0.1986
<65 years	68/ 152 (44.7)	22.8 (14.9, NE)	53/ 147 (36.1)	45.2 (18.5, NE)	1.08 (0.75, 1.54)	0.6908	
>=65 years	5/ 14 (35.7)	NE (4.2, NE)	14/ 24 (58.3)	11.3 (5.7, 38.8)	0.55 (0.20, 1.54)	0.2505	
ECOG Performance Status							0.9292
0	38/ 82 (46.3)	21.9 (13.4, NE)	36/ 81 (44.4)	20.5 (11.3, NE)	0.97 (0.62, 1.53)	0.9024	
1/2	35/ 84 (41.7)	22.8 (15.3, NE)	31/ 90 (34.4)	27.8 (14.8, NE)	0.98 (0.60, 1.59)	0.9216	
Bone-only disease at baseline							0.7848
Yes	10/ 25 (40.0)	33.5 (16.9, NE)	11/ 31 (35.5)	NE (7.6, NE)	0.88 (0.37, 2.07)	0.7681	
No	63/ 141 (44.7)	22.5 (14.8, NE)	56/ 140 (40.0)	22.5 (14.5, 45.2)	0.98 (0.68, 1.41)	0.9190	
Number of disease sites							0.2454
1	24/ 50 (48.0)	30.8 (14.8, NE)	18/ 50 (36.0)	NE (14.8, NE)	1.13 (0.61, 2.08)	0.7009	
2	13/ 35 (37.1)	47.6 (5.8, NE)	20/ 38 (52.6)	14.5 (7.4, 45.2)	0.61 (0.30, 1.23)	0.1585	
>=3	36/ 81 (44.4)	21.5 (11.3, NE)	29/ 83 (34.9)	20.5 (11.3, NE)	1.15 (0.70, 1.87)	0.5872	
Measureable Disease							0.8500
Yes	64/ 143 (44.8)	22.5 (14.8, NE)	57/ 142 (40.1)	22.5 (14.5, 45.2)	0.97 (0.68, 1.39)	0.8689	
No	9/ 23 (39.1)	33.5 (13.4, NE)	10/ 29 (34.5)	NE (13.9, NE)	0.90 (0.36, 2.21)	0.8167	
Prior Chemotherapy							0.8389
Yes	56/ 123 (45.5)	21.9 (14.8, NE)	53/ 129 (41.1)	20.5 (13.9, NE)	0.96 (0.66, 1.40)	0.8197	
No	17/ 43 (39.5)	47.6 (13.7, NE)	14/ 42 (33.3)	27.8 (14.5, NE)	0.99 (0.49, 2.02)	0.9811	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1789
Aromatase-Inhibitor	6/ 22 (27.3)	NE (10.5, NE)	8/ 20 (40.0)	NE (2.0, NE)	0.49 (0.17, 1.43)	0.1823	
Anti-estrogen	34/ 78 (43.6)	22.8 (11.3, NE)	37/ 89 (41.6)	18.5 (13.9, NE)	0.98 (0.61, 1.55)	0.9151	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Functional Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)								
		Baseline				Baseline								Interaction
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	p-Value [3]
Functional Well-Being Score	Region/Ethnicity [Stratification]													0.6327
	Mainland Chinese	139	18.6 (6.54)	139	0.22 (0.42)	144	18.4 (6.36)	144	-0.50 (0.43)	0.72 (-0.45, 1.89)	0.2272	0.14 (-0.09, 0.38)	0.2293	
	Other	27	18.3 (6.93)	27	-1.57 (0.93)	27	20.8 (5.28)	27	-1.60 (0.93)	0.03 (-2.54, 2.60)	0.9812	0.01 (-0.53, 0.54)	0.9815	
	Disease Site [Stratification]													0.0701
	Visceral	93	17.7 (6.82)	93	-0.47 (0.50)	96	18.6 (6.46)	96	-0.18 (0.51)	-0.29 (-1.68, 1.10)	0.6849	-0.06 (-0.34, 0.23)	0.6861	
	Non-Visceral	73	19.6 (6.15)	73	0.38 (0.56)	75	19.0 (6.02)	75	-1.27 (0.58)	1.65 (0.08, 3.22)	0.0395	0.34 (0.01, 0.66)	0.0420	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.5808
	De Novo Metastatic	34	19.0 (6.25)	34	0.35 (0.62)	32	19.6 (7.13)	32	-1.05 (0.73)	1.40 (-0.47, 3.28)	0.1429	0.36 (-0.13, 0.85)	0.1485	
	<= 12 Months	54	18.4 (6.86)	54	-0.32 (0.69)	54	18.5 (5.79)	54	-0.86 (0.71)	0.54 (-1.41, 2.49)	0.5870	0.10 (-0.27, 0.48)	0.5898	
	> 12 Months	78	18.4 (6.61)	78	-0.33 (0.61)	85	18.6 (6.24)	85	-0.40 (0.60)	0.07 (-1.62, 1.76)	0.9368	0.01 (-0.29, 0.32)	0.9372	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.4172
	Prior Hormonal Therapy	100	18.2 (6.99)	100	-0.37 (0.51)	104	18.6 (5.86)	104	-0.57 (0.51)	0.20 (-1.22, 1.62)	0.7828	0.04 (-0.24, 0.31)	0.7839	
	No Prior Hormonal Therapy	66	19.1 (5.93)	66	0.26 (0.56)	67	19.1 (6.86)	67	-0.82 (0.59)	1.08 (-0.51, 2.68)	0.1839	0.23 (-0.11, 0.57)	0.1880	
	Age													0.8508
	<65 years	152	18.5 (6.74)	152	-0.05 (0.40)	147	18.8 (6.12)	147	-0.65 (0.43)	0.60 (-0.54, 1.75)	0.2990	0.12 (-0.11, 0.35)	0.3002	
	>=65 years	14	19.0 (4.80)	14	-0.78 (1.37)	24	18.7 (7.17)	24	-1.04 (1.03)	0.26 (-3.10, 3.63)	0.8774	0.05 (-0.61, 0.71)	0.8797	
	ECOG Performance Status													0.1790
	0	82	18.7 (7.20)	82	0.04 (0.57)	81	19.6 (5.78)	81	-1.26 (0.58)	1.29 (-0.30, 2.89)	0.1111	0.25 (-0.06, 0.56)	0.1137	
	1/2	84	18.4 (5.97)	84	-0.22 (0.50)	90	18.0 (6.60)	90	-0.06 (0.51)	-0.16 (-1.57, 1.25)	0.8204	-0.03 (-0.33, 0.26)	0.8216	
	Bone-only disease at baseline													0.0451
	Yes	25	18.2 (7.05)	25	1.89 (0.80)	31	18.6 (6.32)	31	-0.87 (0.78)	2.76 (0.57, 4.95)	0.0135	0.65 (0.11, 1.19)	0.0184	
	No	141	18.6 (6.52)	141	-0.44 (0.42)	140	18.8 (6.26)	140	-0.66 (0.43)	0.22 (-0.95, 1.40)	0.7091	0.04 (-0.19, 0.28)	0.7099	
	Number of disease sites													0.2833
	1	50	19.4 (6.66)	50	1.28 (0.56)	50	19.6 (6.21)	50	-0.16 (0.59)	1.44 (-0.16, 3.03)	0.0769	0.35 (-0.04, 0.75)	0.0814	
	2	35	18.5 (5.87)	35	-0.37 (1.00)	38	18.6 (5.93)	38	-1.71 (0.97)	1.34 (-1.39, 4.08)	0.3353	0.22 (-0.24, 0.68)	0.3422	
	>=3	81	18.0 (6.85)	81	-0.87 (0.54)	83	18.3 (6.45)	83	-0.62 (0.57)	-0.25 (-1.79, 1.28)	0.7458	-0.05 (-0.36, 0.26)	0.7472	
	Measureable Disease													0.0645
	Yes	143	18.7 (6.50)	143	-0.44 (0.41)	142	18.8 (6.29)	142	-0.74 (0.43)	0.30 (-0.87, 1.48)	0.6104	0.06 (-0.17, 0.29)	0.6114	
	No	23	17.7 (7.16)	23	2.03 (0.84)	29	18.8 (6.20)	29	-0.70 (0.81)	2.73 (0.44, 5.02)	0.0197	0.64 (0.08, 1.20)	0.0259	
	Prior Chemotherapy													0.6889
	Yes	123	18.3 (6.85)	123	-0.42 (0.47)	129	19.0 (5.93)	129	-0.83 (0.47)	0.41 (-0.88, 1.71)	0.5318	0.08 (-0.17, 0.33)	0.5332	
	No	43	19.1 (5.79)	43	0.65 (0.64)	42	18.1 (7.20)	42	-0.23 (0.71)	0.88 (-1.00, 2.76)	0.3587	0.20 (-0.23, 0.62)	0.3633	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.3121
	Aromatase-Inhibitor	22	20.1 (6.24)	22	-1.38 (1.28)	20	21.2 (4.19)	20	-3.44 (1.36)	2.06 (-1.59, 5.72)	0.2682	0.34 (-0.27, 0.95)	0.2810	
	Anti-estrogen	78	17.5 (7.16)	78	0.15 (0.55)	89	18.3 (6.11)	89	0.13 (0.53)	0.03 (-1.47, 1.53)	0.9701	0.01 (-0.30, 0.31)	0.9703	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.6407
Mainland Chinese	103/ 139 (74.1)	2.0 (1.9, 5.6)	111/ 144 (77.1)	1.9 (1.8, 3.7)	0.84 (0.64, 1.10)	0.2235	
Other	22/ 27 (81.5)	3.0 (1.0, 5.6)	20/ 27 (74.1)	1.9 (1.0, 5.6)	0.99 (0.54, 1.82)	0.9818	
Disease Site [Stratification]							0.2021
Visceral	70/ 93 (75.3)	2.0 (1.9, 4.1)	70/ 96 (72.9)	3.7 (1.9, 5.6)	1.01 (0.72, 1.40)	0.9710	
Non-Visceral	55/ 73 (75.3)	2.1 (1.3, 5.9)	61/ 75 (81.3)	1.8 (1.0, 1.9)	0.74 (0.51, 1.06)	0.1085	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.3536
De Novo Metastatic	29/ 34 (85.3)	1.9 (1.0, 4.1)	24/ 32 (75.0)	2.8 (1.6, 5.6)	1.19 (0.69, 2.05)	0.5124	
<= 12 Months	37/ 54 (68.5)	1.9 (1.8, 9.9)	42/ 54 (77.8)	1.9 (1.0, 2.9)	0.70 (0.45, 1.09)	0.1085	
> 12 Months	59/ 78 (75.6)	3.7 (1.9, 7.5)	65/ 85 (76.5)	2.8 (1.8, 5.8)	0.87 (0.61, 1.23)	0.4522	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0555
Prior Hormonal Therapy	70/ 100 (70.0)	2.1 (1.9, 6.0)	83/ 104 (79.8)	1.9 (1.8, 3.6)	0.72 (0.52, 0.99)	0.0396	
No Prior Hormonal Therapy	55/ 66 (83.3)	1.9 (1.8, 4.2)	48/ 67 (71.6)	2.9 (1.8, 7.7)	1.15 (0.78, 1.70)	0.4381	
Age							0.7148
<65 years	114/ 152 (75.0)	2.0 (1.9, 4.1)	112/ 147 (76.2)	1.9 (1.8, 3.7)	0.84 (0.65, 1.09)	0.1930	
>=65 years	11/ 14 (78.6)	4.2 (1.0, 24.8)	19/ 24 (79.2)	3.7 (1.0, 7.7)	0.97 (0.46, 2.04)	0.9457	
ECOG Performance Status							0.9987
0	61/ 82 (74.4)	1.9 (1.9, 3.7)	64/ 81 (79.0)	2.8 (1.6, 5.6)	0.88 (0.62, 1.25)	0.5039	
1/2	64/ 84 (76.2)	3.8 (1.9, 5.7)	67/ 90 (74.4)	1.9 (1.8, 3.7)	0.87 (0.62, 1.23)	0.4336	
Bone-only disease at baseline							0.0081
Yes	15/ 25 (60.0)	17.0 (2.1, 30.8)	25/ 31 (80.6)	1.0 (1.0, 2.9)	0.42 (0.22, 0.81)	0.0107	
No	110/ 141 (78.0)	1.9 (1.9, 3.7)	106/ 140 (75.7)	2.8 (1.9, 5.5)	1.01 (0.77, 1.32)	0.9554	
Number of disease sites							0.2282
1	35/ 50 (70.0)	5.6 (1.9, 17.0)	38/ 50 (76.0)	1.1 (1.0, 2.9)	0.67 (0.42, 1.06)	0.0967	
2	25/ 35 (71.4)	1.9 (1.0, 5.8)	31/ 38 (81.6)	1.8 (1.0, 5.6)	0.79 (0.46, 1.34)	0.3621	
>=3	65/ 81 (80.2)	2.0 (1.8, 4.2)	62/ 83 (74.7)	3.6 (1.9, 5.6)	1.07 (0.75, 1.51)	0.7084	
Measureable Disease							0.0080
Yes	111/ 143 (77.6)	1.9 (1.8, 3.7)	108/ 142 (76.1)	2.8 (1.9, 3.7)	1.01 (0.77, 1.31)	0.9620	
No	14/ 23 (60.9)	17.0 (5.6, 30.8)	23/ 29 (79.3)	1.0 (1.0, 2.9)	0.41 (0.21, 0.81)	0.0112	
Prior Chemotherapy							0.1374
Yes	90/ 123 (73.2)	2.1 (1.9, 5.7)	102/ 129 (79.1)	1.9 (1.1, 3.7)	0.78 (0.58, 1.03)	0.0840	
No	35/ 43 (81.4)	1.9 (1.0, 4.2)	29/ 42 (69.0)	3.7 (1.8, 5.7)	1.23 (0.75, 2.01)	0.4037	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7387
Aromatase-Inhibitor	14/ 22 (63.6)	1.9 (1.0, NE)	17/ 20 (85.0)	1.9 (1.0, 1.9)	0.67 (0.33, 1.36)	0.2741	
Anti-estrogen	55/ 78 (70.5)	3.7 (1.9, 10.0)	70/ 89 (78.7)	1.9 (1.0, 3.7)	0.69 (0.49, 0.99)	0.0433	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.3089
Mainland Chinese	78/ 139 (56.1)	13.7 (6.0, 28.4)	72/ 144 (50.0)	16.6 (9.4, 35.3)	1.05 (0.76, 1.45)	0.7733	
Other	14/ 27 (51.9)	17.5 (7.4, NE)	14/ 27 (51.9)	11.0 (1.9, 33.2)	0.67 (0.32, 1.43)	0.3032	
Disease Site [Stratification]							0.3663
Visceral	50/ 93 (53.8)	8.8 (5.8, 39.1)	44/ 96 (45.8)	17.5 (11.0, 35.3)	1.15 (0.77, 1.73)	0.4920	
Non-Visceral	42/ 73 (57.5)	23.7 (9.4, 30.8)	42/ 75 (56.0)	11.1 (2.9, 25.9)	0.85 (0.55, 1.31)	0.4632	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.6050
De Novo Metastatic	26/ 34 (76.5)	7.0 (1.9, 24.8)	17/ 32 (53.1)	11.1 (1.9, NE)	1.26 (0.68, 2.33)	0.4576	
<= 12 Months	28/ 54 (51.9)	9.9 (5.7, 37.5)	25/ 54 (46.3)	16.6 (2.9, NE)	0.93 (0.54, 1.61)	0.8111	
> 12 Months	38/ 78 (48.7)	19.7 (9.4, NE)	44/ 85 (51.8)	17.5 (11.0, 38.9)	0.85 (0.55, 1.32)	0.4660	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0475
Prior Hormonal Therapy	46/ 100 (46.0)	27.9 (8.8, NE)	54/ 104 (51.9)	13.1 (7.4, 33.2)	0.76 (0.51, 1.13)	0.1788	
No Prior Hormonal Therapy	46/ 66 (69.7)	7.6 (5.6, 19.7)	32/ 67 (47.8)	17.5 (7.7, NE)	1.37 (0.87, 2.15)	0.1802	
Age							0.5460
<65 years	83/ 152 (54.6)	15.4 (7.9, 29.6)	71/ 147 (48.3)	16.6 (9.4, 35.3)	0.96 (0.70, 1.32)	0.8072	
>=65 years	9/ 14 (64.3)	5.6 (1.0, NE)	15/ 24 (62.5)	17.5 (5.6, 49.8)	1.30 (0.57, 2.99)	0.5336	
ECOG Performance Status							0.1468
0	44/ 82 (53.7)	15.7 (7.6, 37.5)	47/ 81 (58.0)	13.1 (3.7, 35.3)	0.80 (0.53, 1.21)	0.3089	
1/2	48/ 84 (57.1)	11.6 (5.6, 35.7)	39/ 90 (43.3)	17.5 (9.3, NE)	1.22 (0.80, 1.87)	0.3687	
Bone-only disease at baseline							0.0254
Yes	10/ 25 (40.0)	35.7 (17.5, NE)	18/ 31 (58.1)	9.4 (1.9, 38.9)	0.45 (0.20, 0.98)	0.0404	
No	82/ 141 (58.2)	9.9 (6.0, 23.7)	68/ 140 (48.6)	17.5 (9.5, 35.0)	1.15 (0.83, 1.59)	0.3977	
Number of disease sites							0.1657
1	24/ 50 (48.0)	30.8 (17.5, NE)	26/ 50 (52.0)	16.6 (1.9, NE)	0.70 (0.40, 1.23)	0.2178	
2	18/ 35 (51.4)	6.2 (1.9, NE)	23/ 38 (60.5)	9.5 (1.9, 39.0)	0.86 (0.47, 1.60)	0.6132	
>=3	50/ 81 (61.7)	8.8 (5.6, 15.4)	37/ 83 (44.6)	17.5 (9.3, 33.2)	1.35 (0.88, 2.06)	0.1722	
Measureable Disease							0.0906
Yes	82/ 143 (57.3)	9.9 (6.1, 24.8)	70/ 142 (49.3)	14.8 (9.3, 35.0)	1.10 (0.80, 1.52)	0.5553	
No	10/ 23 (43.5)	30.8 (17.5, NE)	16/ 29 (55.2)	16.6 (1.9, NE)	0.53 (0.24, 1.18)	0.1178	
Prior Chemotherapy							0.1951
Yes	62/ 123 (50.4)	17.5 (9.4, 37.5)	66/ 129 (51.2)	16.6 (9.3, 35.0)	0.87 (0.61, 1.23)	0.4198	
No	30/ 43 (69.8)	7.4 (3.7, 28.4)	20/ 42 (47.6)	12.5 (3.7, NE)	1.37 (0.78, 2.43)	0.2687	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9086
Aromatase-Inhibitor	10/ 22 (45.5)	NE (1.2, NE)	12/ 20 (60.0)	25.8 (1.0, 49.8)	0.71 (0.31, 1.65)	0.4093	
Anti-estrogen	35/ 78 (44.9)	27.9 (8.8, NE)	44/ 89 (49.4)	13.1 (9.2, 39.0)	0.74 (0.47, 1.16)	0.1956	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Physical Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Physical Well-Being Score	Region/Ethnicity [Stratification]													0.2466
	Mainland Chinese	139	23.0 (4.13)	139	0.15 (0.35)	144	22.4 (4.48)	144	-0.49 (0.36)	0.64 (-0.34, 1.61)	0.2027	0.15 (-0.08, 0.38)	0.2049	
	Other	27	21.9 (5.32)	27	-2.60 (1.75)	27	23.8 (4.01)	27	-0.22 (1.86)	-2.38 (-7.40, 2.64)	0.3518	-0.25 (-0.79, 0.29)	0.3602	
	Disease Site [Stratification]													0.6232
	Visceral	93	22.6 (4.36)	93	0.17 (0.37)	96	23.2 (3.90)	96	-0.10 (0.37)	0.27 (-0.75, 1.30)	0.6008	0.08 (-0.21, 0.36)	0.6026	
	Non-Visceral	73	23.1 (4.34)	73	-0.08 (0.55)	75	21.9 (4.96)	75	-0.82 (0.58)	0.74 (-0.82, 2.31)	0.3533	0.15 (-0.17, 0.47)	0.3564	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.5583
	De Novo Metastatic	34	23.1 (3.60)	34	1.48 (0.54)	32	22.0 (4.28)	32	0.30 (0.63)	1.18 (-0.46, 2.81)	0.1575	0.35 (-0.14, 0.83)	0.1634	
	<= 12 Months	54	23.1 (4.54)	54	-1.72 (0.67)	54	23.1 (4.24)	54	-2.01 (0.69)	0.29 (-1.59, 2.16)	0.7654	0.06 (-0.32, 0.43)	0.7678	
	> 12 Months	78	22.5 (4.54)	78	0.27 (0.48)	85	22.5 (4.62)	85	0.23 (0.47)	0.04 (-1.29, 1.36)	0.9556	0.01 (-0.30, 0.32)	0.9558	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.6259
	Prior Hormonal Therapy	100	22.7 (4.59)	100	-0.86 (0.48)	104	22.7 (4.65)	104	-0.98 (0.49)	0.12 (-1.23, 1.46)	0.8658	0.02 (-0.25, 0.30)	0.8665	
	No Prior Hormonal Therapy	66	22.9 (3.99)	66	0.89 (0.48)	67	22.4 (4.09)	67	0.30 (0.50)	0.59 (-0.76, 1.94)	0.3921	0.15 (-0.19, 0.49)	0.3953	
	Age													NE
	<65 years	152	22.8 (4.42)	152	-0.04 (0.36)	147	22.6 (4.49)	147	-0.60 (0.39)	0.56 (-0.48, 1.60)	0.2950	0.12 (-0.11, 0.35)	0.2964	
	>=65 years	14	23.1 (3.57)	14	NE	24	22.7 (4.14)	24	NE	NE		NE		
	ECOG Performance Status													0.0350
	0	82	23.2 (4.28)	82	-0.13 (0.54)	81	23.3 (4.08)	81	-1.65 (0.55)	1.51 (-0.01, 3.03)	0.0510	0.30 (-0.00, 0.61)	0.0533	
	1/2	84	22.4 (4.40)	84	0.16 (0.36)	90	22.0 (4.66)	90	0.61 (0.38)	-0.45 (-1.48, 0.57)	0.3824	-0.13 (-0.43, 0.17)	0.3874	
	Bone-only disease at baseline													0.6675
	Yes	25	22.7 (5.08)	25	0.68 (0.94)	31	21.8 (5.34)	31	-0.25 (0.92)	0.93 (-1.65, 3.51)	0.4784	0.19 (-0.34, 0.71)	0.4893	
	No	141	22.8 (4.23)	141	-0.01 (0.32)	140	22.8 (4.20)	140	-0.34 (0.33)	0.33 (-0.56, 1.23)	0.4652	0.09 (-0.15, 0.32)	0.4669	
	Number of disease sites													0.3627
	1	50	23.5 (4.52)	50	-0.43 (0.57)	50	22.9 (4.65)	50	-0.49 (0.60)	0.06 (-1.55, 1.68)	0.9402	0.01 (-0.38, 0.41)	0.9406	
	2	35	22.4 (3.53)	35	0.48 (1.10)	38	22.3 (4.51)	38	-1.52 (1.05)	2.00 (-0.97, 4.97)	0.1873	0.31 (-0.16, 0.77)	0.1942	
	>=3	81	22.5 (4.54)	81	-0.16 (0.39)	83	22.5 (4.30)	83	0.14 (0.41)	-0.30 (-1.40, 0.81)	0.5964	-0.08 (-0.39, 0.22)	0.5991	
	Measureable Disease													0.3318
	Yes	143	22.9 (4.17)	143	-0.11 (0.32)	142	22.7 (4.23)	142	-0.36 (0.34)	0.25 (-0.66, 1.16)	0.5908	0.06 (-0.17, 0.30)	0.5923	
	No	23	21.9 (5.33)	23	1.13 (0.95)	29	22.0 (5.36)	29	-0.47 (0.91)	1.60 (-0.98, 4.18)	0.2230	0.33 (-0.22, 0.88)	0.2371	
	Prior Chemotherapy													0.1891
	Yes	123	22.8 (4.54)	123	-0.75 (0.44)	129	22.6 (4.57)	129	-0.67 (0.44)	-0.08 (-1.30, 1.14)	0.8957	-0.02 (-0.26, 0.23)	0.8961	
	No	43	22.9 (3.80)	43	1.34 (0.46)	42	22.5 (4.03)	42	0.21 (0.52)	1.14 (-0.22, 2.49)	0.0995	0.35 (-0.07, 0.78)	0.1047	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.5266
	Aromatase-Inhibitor	22	23.7 (4.14)	22	-5.24 (2.85)	20	23.1 (4.17)	20	-2.64 (3.05)	-2.60 (-10.79, 5.60)	0.5338	-0.19 (-0.80, 0.42)	0.5422	
	Anti-estrogen	78	22.5 (4.68)	78	-0.56 (0.45)	89	22.8 (4.69)	89	-0.63 (0.43)	0.07 (-1.16, 1.30)	0.9064	0.02 (-0.29, 0.32)	0.9070	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.4101
Mainland Chinese	87/ 139 (62.6)	8.6 (3.7, 16.8)	92/ 144 (63.9)	5.7 (3.7, 10.3)	0.85 (0.63, 1.13)	0.2819	
Other	18/ 27 (66.7)	6.7 (2.3, 9.9)	15/ 27 (55.6)	14.8 (1.9, 22.4)	1.15 (0.58, 2.29)	0.6606	
Disease Site [Stratification]							0.1432
Visceral	63/ 93 (67.7)	4.2 (2.9, 9.7)	57/ 96 (59.4)	9.3 (3.7, 14.5)	1.06 (0.74, 1.52)	0.6793	
Non-Visceral	42/ 73 (57.5)	13.0 (5.6, 31.8)	50/ 75 (66.7)	3.9 (3.7, 7.4)	0.71 (0.47, 1.07)	0.0988	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.3122
De Novo Metastatic	17/ 34 (50.0)	42.4 (1.9, NE)	21/ 32 (65.6)	8.7 (3.7, 22.2)	0.58 (0.30, 1.12)	0.0958	
<= 12 Months	38/ 54 (70.4)	4.0 (2.7, 8.6)	39/ 54 (72.2)	2.9 (1.1, 3.7)	0.77 (0.49, 1.21)	0.3025	
> 12 Months	50/ 78 (64.1)	9.4 (3.7, 16.8)	47/ 85 (55.3)	13.9 (5.6, 25.7)	1.08 (0.72, 1.60)	0.6954	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6262
Prior Hormonal Therapy	67/ 100 (67.0)	4.0 (2.9, 8.6)	67/ 104 (64.4)	3.7 (1.9, 9.3)	0.94 (0.67, 1.32)	0.7795	
No Prior Hormonal Therapy	38/ 66 (57.6)	22.7 (5.6, 31.8)	40/ 67 (59.7)	12.9 (3.9, 22.2)	0.76 (0.49, 1.19)	0.2350	
Age							0.1217
<65 years	95/ 152 (62.5)	8.6 (3.9, 14.2)	93/ 147 (63.3)	3.9 (2.9, 9.3)	0.81 (0.61, 1.08)	0.1649	
>=65 years	10/ 14 (71.4)	4.2 (1.0, 22.7)	14/ 24 (58.3)	17.5 (5.6, NE)	1.61 (0.71, 3.64)	0.2526	
ECOG Performance Status							0.7736
0	56/ 82 (68.3)	3.9 (2.7, 11.2)	59/ 81 (72.8)	3.7 (1.9, 7.4)	0.86 (0.60, 1.24)	0.4421	
1/2	49/ 84 (58.3)	9.6 (5.6, 26.1)	48/ 90 (53.3)	12.9 (3.9, 24.2)	0.92 (0.62, 1.38)	0.7327	
Bone-only disease at baseline							0.1315
Yes	12/ 25 (48.0)	NE (1.1, NE)	21/ 31 (67.7)	3.7 (1.9, 22.4)	0.58 (0.28, 1.18)	0.1264	
No	93/ 141 (66.0)	5.7 (3.7, 9.9)	86/ 140 (61.4)	7.4 (3.7, 13.0)	0.97 (0.72, 1.30)	0.8824	
Number of disease sites							0.3060
1	32/ 50 (64.0)	13.0 (1.9, 25.1)	30/ 50 (60.0)	5.6 (1.9, 22.4)	0.94 (0.57, 1.56)	0.8120	
2	20/ 35 (57.1)	11.2 (3.1, 47.6)	28/ 38 (73.7)	2.8 (1.0, 7.4)	0.63 (0.35, 1.12)	0.1220	
>=3	53/ 81 (65.4)	5.6 (2.8, 9.7)	49/ 83 (59.0)	9.3 (3.8, 14.8)	1.03 (0.70, 1.52)	0.8595	
Measureable Disease							0.0995
Yes	95/ 143 (66.4)	5.6 (3.7, 9.7)	88/ 142 (62.0)	7.4 (3.7, 13.0)	0.97 (0.73, 1.30)	0.8937	
No	10/ 23 (43.5)	NE (6.7, NE)	19/ 29 (65.5)	3.7 (1.9, 22.4)	0.50 (0.23, 1.08)	0.0721	
Prior Chemotherapy							0.1193
Yes	81/ 123 (65.9)	5.6 (3.7, 9.7)	78/ 129 (60.5)	5.7 (3.7, 13.9)	1.01 (0.74, 1.38)	0.8804	
No	24/ 43 (55.8)	22.7 (4.2, 47.6)	29/ 42 (69.0)	5.6 (3.7, 14.8)	0.57 (0.33, 0.99)	0.0428	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4639
Aromatase-Inhibitor	14/ 22 (63.6)	3.9 (1.0, NE)	10/ 20 (50.0)	25.7 (1.0, NE)	1.35 (0.60, 3.04)	0.4427	
Anti-estrogen	54/ 78 (69.2)	4.0 (2.3, 8.6)	59/ 89 (66.3)	5.6 (1.9, 9.3)	0.97 (0.67, 1.40)	0.9211	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.0771
Mainland Chinese	47/ 139 (33.8)	NE (42.4, NE)	48/ 144 (33.3)	45.2 (20.5, NE)	0.91 (0.61, 1.36)	0.6280	
Other	13/ 27 (48.1)	17.5 (9.0, NE)	5/ 27 (18.5)	NE (18.7, NE)	2.46 (0.88, 6.93)	0.0773	
Disease Site [Stratification]							0.7670
Visceral	33/ 93 (35.5)	NE (30.4, NE)	29/ 96 (30.2)	NE (18.5, NE)	1.15 (0.70, 1.90)	0.5843	
Non-Visceral	27/ 73 (37.0)	47.6 (21.5, NE)	24/ 75 (32.0)	35.6 (18.7, NE)	0.98 (0.56, 1.70)	0.9396	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.3681
De Novo Metastatic	13/ 34 (38.2)	47.6 (17.5, NE)	6/ 32 (18.8)	NE (24.2, NE)	1.67 (0.63, 4.41)	0.2979	
<= 12 Months	20/ 54 (37.0)	NE (9.2, NE)	22/ 54 (40.7)	18.6 (10.2, NE)	0.79 (0.43, 1.45)	0.4575	
> 12 Months	27/ 78 (34.6)	NE (23.7, NE)	25/ 85 (29.4)	NE (20.5, NE)	1.10 (0.64, 1.90)	0.7362	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.3903
Prior Hormonal Therapy	39/ 100 (39.0)	NE (17.2, NE)	39/ 104 (37.5)	29.6 (14.8, NE)	0.95 (0.61, 1.48)	0.8108	
No Prior Hormonal Therapy	21/ 66 (31.8)	NE (42.4, NE)	14/ 67 (20.9)	NE (27.8, NE)	1.34 (0.68, 2.65)	0.3981	
Age							0.0670
<65 years	54/ 152 (35.5)	NE (30.4, NE)	48/ 147 (32.7)	45.2 (18.6, NE)	0.91 (0.61, 1.34)	0.6332	
>=65 years	6/ 14 (42.9)	NE (1.9, NE)	5/ 24 (20.8)	NE (24.2, NE)	2.73 (0.83, 9.00)	0.0882	
ECOG Performance Status							0.4045
0	30/ 82 (36.6)	NE (21.5, NE)	30/ 81 (37.0)	NE (18.5, NE)	0.92 (0.55, 1.53)	0.7487	
1/2	30/ 84 (35.7)	NE (23.7, NE)	23/ 90 (25.6)	45.2 (24.2, NE)	1.24 (0.72, 2.14)	0.4387	
Bone-only disease at baseline							0.7647
Yes	8/ 25 (32.0)	NE (16.6, NE)	9/ 31 (29.0)	NE (18.6, NE)	0.97 (0.37, 2.51)	0.9528	
No	52/ 141 (36.9)	NE (25.1, NE)	44/ 140 (31.4)	45.2 (24.2, NE)	1.08 (0.72, 1.62)	0.7093	
Number of disease sites							0.0825
1	18/ 50 (36.0)	NE (17.5, NE)	14/ 50 (28.0)	NE (18.7, NE)	1.13 (0.56, 2.27)	0.7302	
2	10/ 35 (28.6)	47.6 (30.4, NE)	18/ 38 (47.4)	14.8 (9.4, NE)	0.47 (0.22, 1.03)	0.0542	
>=3	32/ 81 (39.5)	NE (9.0, NE)	21/ 83 (25.3)	NE (20.5, NE)	1.56 (0.90, 2.71)	0.1114	
Measureable Disease							0.5215
Yes	54/ 143 (37.8)	NE (23.7, NE)	45/ 142 (31.7)	45.2 (20.5, NE)	1.11 (0.75, 1.65)	0.6132	
No	6/ 23 (26.1)	NE (17.5, NE)	8/ 29 (27.6)	NE (18.6, NE)	0.79 (0.27, 2.28)	0.6613	
Prior Chemotherapy							0.9670
Yes	46/ 123 (37.4)	NE (21.5, NE)	42/ 129 (32.6)	45.2 (18.6, NE)	1.08 (0.71, 1.64)	0.7256	
No	14/ 43 (32.6)	NE (25.1, NE)	11/ 42 (26.2)	NE (24.2, NE)	1.02 (0.46, 2.26)	0.9644	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3748
Aromatase-Inhibitor	10/ 22 (45.5)	NE (3.0, NE)	6/ 20 (30.0)	NE (7.6, NE)	1.59 (0.58, 4.36)	0.3731	
Anti-estrogen	29/ 78 (37.2)	NE (17.2, NE)	33/ 89 (37.1)	29.6 (18.5, NE)	0.90 (0.55, 1.49)	0.6885	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Social/Family Well-Being Score	Region/Ethnicity [Stratification]													0.5681
	Mainland Chinese	139	23.6 (5.84)	139	-1.44 (0.36)	144	23.9 (4.31)	144	-1.65 (0.37)	0.20 (-0.80, 1.21)	0.6922	0.05 (-0.19, 0.28)	0.6933	
	Other	27	21.2 (6.88)	27	-1.92 (0.64)	27	22.8 (5.35)	27	-1.53 (0.65)	-0.39 (-2.17, 1.38)	0.6661	-0.12 (-0.65, 0.42)	0.6715	
	Disease Site [Stratification]													0.1181
	Visceral	93	22.4 (6.49)	93	-1.85 (0.46)	96	23.7 (4.55)	96	-1.22 (0.47)	-0.63 (-1.92, 0.66)	0.3360	-0.14 (-0.43, 0.15)	0.3377	
	Non-Visceral	73	24.3 (5.35)	73	-1.30 (0.43)	75	23.7 (4.44)	75	-2.08 (0.45)	0.78 (-0.43, 1.99)	0.2083	0.21 (-0.12, 0.53)	0.2125	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.7256
	De Novo Metastatic	34	22.7 (7.62)	34	-1.89 (0.71)	32	24.0 (3.96)	32	-1.55 (0.80)	-0.34 (-2.44, 1.76)	0.7513	-0.08 (-0.56, 0.41)	0.7529	
	<= 12 Months	54	22.5 (6.94)	54	-0.64 (0.56)	54	23.8 (4.61)	54	-1.04 (0.58)	0.41 (-1.17, 1.98)	0.6136	0.10 (-0.28, 0.47)	0.6156	
	> 12 Months	78	24.0 (4.47)	78	-2.16 (0.45)	85	23.6 (4.64)	85	-1.78 (0.45)	-0.38 (-1.62, 0.86)	0.5461	-0.09 (-0.40, 0.21)	0.5488	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.2513
	Prior Hormonal Therapy	100	22.8 (5.91)	100	-1.17 (0.41)	104	23.6 (4.81)	104	-1.72 (0.41)	0.56 (-0.58, 1.70)	0.3394	0.13 (-0.14, 0.41)	0.3420	
	No Prior Hormonal Therapy	66	23.9 (6.31)	66	-2.11 (0.51)	67	24.0 (3.96)	67	-1.59 (0.54)	-0.53 (-1.98, 0.93)	0.4785	-0.12 (-0.46, 0.22)	0.4815	
	Age													0.5707
	<65 years	152	23.1 (6.18)	152	-1.50 (0.34)	147	23.7 (4.36)	147	-1.62 (0.37)	0.12 (-0.86, 1.11)	0.8036	0.03 (-0.20, 0.26)	0.8039	
	>=65 years	14	24.5 (4.79)	14	-2.32 (0.97)	24	23.8 (5.30)	24	-1.70 (0.73)	-0.62 (-3.00, 1.76)	0.6097	-0.17 (-0.83, 0.49)	0.6163	
	ECOG Performance Status													0.1819
	0	82	22.7 (6.78)	82	-1.44 (0.46)	81	24.0 (4.33)	81	-2.10 (0.48)	0.66 (-0.64, 1.96)	0.3221	0.15 (-0.15, 0.46)	0.3238	
	1/2	84	23.8 (5.27)	84	-1.69 (0.44)	90	23.5 (4.64)	90	-1.13 (0.45)	-0.56 (-1.79, 0.67)	0.3706	-0.13 (-0.43, 0.16)	0.3742	
	Bone-only disease at baseline													0.2649
	Yes	25	24.4 (5.03)	25	-0.79 (0.65)	31	24.3 (3.36)	31	-1.80 (0.62)	1.01 (-0.75, 2.77)	0.2615	0.30 (-0.23, 0.83)	0.2738	
	No	141	23.0 (6.23)	141	-1.73 (0.36)	140	23.6 (4.70)	140	-1.58 (0.38)	-0.15 (-1.16, 0.87)	0.7770	-0.03 (-0.27, 0.20)	0.7775	
	Number of disease sites													0.2823
	1	50	24.4 (4.91)	50	-1.10 (0.48)	50	24.5 (3.48)	50	-1.84 (0.50)	0.74 (-0.63, 2.10)	0.2890	0.21 (-0.18, 0.60)	0.2946	
	2	35	22.6 (5.60)	35	-1.32 (0.83)	38	21.9 (6.32)	38	-1.89 (0.81)	0.56 (-1.71, 2.84)	0.6278	0.11 (-0.35, 0.57)	0.6319	
	>=3	81	22.8 (6.83)	81	-1.96 (0.45)	83	24.1 (3.81)	83	-1.24 (0.48)	-0.72 (-2.01, 0.57)	0.2763	-0.17 (-0.48, 0.14)	0.2786	
	Measureable Disease													0.6370
	Yes	143	23.0 (6.24)	143	-1.63 (0.35)	142	23.5 (4.73)	142	-1.59 (0.37)	-0.04 (-1.04, 0.96)	0.9322	-0.01 (-0.24, 0.22)	0.9324	
	No	23	24.5 (4.87)	23	-1.40 (0.75)	29	24.6 (2.99)	29	-1.89 (0.69)	0.49 (-1.51, 2.50)	0.6277	0.13 (-0.42, 0.68)	0.6346	
	Prior Chemotherapy													0.6669
	Yes	123	23.3 (5.79)	123	-1.51 (0.37)	129	23.6 (4.74)	129	-1.63 (0.37)	0.12 (-0.91, 1.15)	0.8254	0.03 (-0.22, 0.27)	0.8261	
	No	43	23.1 (6.88)	43	-1.78 (0.61)	42	24.0 (3.65)	42	-1.44 (0.67)	-0.33 (-2.11, 1.44)	0.7118	-0.08 (-0.51, 0.35)	0.7136	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													NE
	Aromatase-Inhibitor	22	22.7 (6.99)	22	NE	20	23.8 (5.67)	20	NE	NE		NE		
	Anti-estrogen	78	22.9 (5.62)	78	-1.46 (0.44)	89	23.6 (4.62)	89	-1.84 (0.42)	0.38 (-0.81, 1.57)	0.5273	0.10 (-0.21, 0.40)	0.5308	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.3777
Mainland Chinese	106/ 139 (76.3)	3.7 (1.9, 4.2)	115/ 144 (79.9)	1.9 (1.8, 3.7)	0.76 (0.59, 1.00)	0.0462	
Other	20/ 27 (74.1)	3.7 (1.0, 6.7)	17/ 27 (63.0)	3.7 (1.0, 24.0)	1.08 (0.56, 2.06)	0.8531	
Disease Site [Stratification]							0.5368
Visceral	66/ 93 (71.0)	3.7 (1.9, 5.5)	74/ 96 (77.1)	1.9 (1.8, 3.7)	0.77 (0.55, 1.08)	0.1415	
Non-Visceral	60/ 73 (82.2)	2.2 (1.9, 5.6)	58/ 75 (77.3)	1.9 (1.8, 5.6)	0.87 (0.60, 1.25)	0.3867	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.3582
De Novo Metastatic	28/ 34 (82.4)	1.9 (1.0, 3.7)	24/ 32 (75.0)	1.9 (1.0, 3.7)	1.06 (0.61, 1.83)	0.8763	
<= 12 Months	31/ 54 (57.4)	8.1 (3.7, 22.8)	38/ 54 (70.4)	3.7 (1.0, 7.6)	0.60 (0.37, 0.98)	0.0422	
> 12 Months	67/ 78 (85.9)	2.9 (1.9, 4.2)	70/ 85 (82.4)	1.9 (1.8, 3.8)	0.91 (0.65, 1.27)	0.5689	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.7371
Prior Hormonal Therapy	72/ 100 (72.0)	3.9 (2.0, 7.4)	81/ 104 (77.9)	3.7 (1.8, 5.6)	0.77 (0.56, 1.06)	0.1215	
No Prior Hormonal Therapy	54/ 66 (81.8)	1.9 (1.8, 3.7)	51/ 67 (76.1)	1.9 (1.0, 3.7)	0.89 (0.60, 1.30)	0.4970	
Age							0.6114
<65 years	115/ 152 (75.7)	3.7 (1.9, 4.1)	112/ 147 (76.2)	1.9 (1.8, 3.7)	0.83 (0.64, 1.07)	0.1558	
>=65 years	11/ 14 (78.6)	4.0 (1.0, 19.0)	20/ 24 (83.3)	1.9 (1.0, 5.5)	0.69 (0.32, 1.45)	0.2933	
ECOG Performance Status							0.7597
0	62/ 82 (75.6)	3.7 (1.9, 5.7)	66/ 81 (81.5)	2.1 (1.0, 3.7)	0.78 (0.55, 1.11)	0.1736	
1/2	64/ 84 (76.2)	2.1 (1.9, 4.2)	66/ 90 (73.3)	1.9 (1.8, 5.5)	0.83 (0.58, 1.17)	0.2713	
Bone-only disease at baseline							0.9943
Yes	20/ 25 (80.0)	3.7 (1.9, 7.4)	25/ 31 (80.6)	2.9 (1.0, 7.5)	0.75 (0.41, 1.39)	0.3505	
No	106/ 141 (75.2)	3.7 (1.9, 4.1)	107/ 140 (76.4)	1.9 (1.8, 3.7)	0.81 (0.62, 1.06)	0.1145	
Number of disease sites							0.9477
1	39/ 50 (78.0)	3.8 (1.9, 7.4)	38/ 50 (76.0)	1.9 (1.0, 7.5)	0.77 (0.49, 1.21)	0.2574	
2	24/ 35 (68.6)	3.7 (1.9, 9.5)	29/ 38 (76.3)	3.7 (1.0, 7.6)	0.87 (0.50, 1.49)	0.6095	
>=3	63/ 81 (77.8)	2.2 (1.9, 4.2)	65/ 83 (78.3)	1.9 (1.8, 3.7)	0.83 (0.59, 1.18)	0.2992	
Measureable Disease							0.6112
Yes	107/ 143 (74.8)	3.7 (1.9, 4.7)	109/ 142 (76.8)	1.9 (1.8, 3.7)	0.78 (0.60, 1.03)	0.0732	
No	19/ 23 (82.6)	1.9 (1.0, 7.4)	23/ 29 (79.3)	1.9 (1.0, 7.6)	0.90 (0.48, 1.68)	0.7224	
Prior Chemotherapy							0.7379
Yes	92/ 123 (74.8)	3.7 (1.9, 6.7)	101/ 129 (78.3)	2.9 (1.8, 5.5)	0.77 (0.58, 1.03)	0.0819	
No	34/ 43 (79.1)	1.9 (1.0, 3.9)	31/ 42 (73.8)	1.9 (1.0, 3.7)	0.93 (0.57, 1.51)	0.7375	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1674
Aromatase-Inhibitor	16/ 22 (72.7)	5.5 (1.9, 22.3)	16/ 20 (80.0)	1.9 (1.0, 7.4)	0.51 (0.25, 1.07)	0.0811	
Anti-estrogen	57/ 78 (73.1)	3.8 (1.9, 6.7)	69/ 89 (77.5)	3.7 (1.8, 7.5)	0.88 (0.62, 1.26)	0.5028	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.3067
Mainland Chinese	77/ 139 (55.4)	13.2 (7.6, 19.3)	86/ 144 (59.7)	9.2 (5.6, 12.9)	0.75 (0.55, 1.02)	0.0676	
Other	14/ 27 (51.9)	17.5 (2.1, NE)	10/ 27 (37.0)	25.8 (5.6, NE)	1.21 (0.54, 2.74)	0.6784	
Disease Site [Stratification]							0.8861
Visceral	49/ 93 (52.7)	15.1 (9.5, 18.6)	53/ 96 (55.2)	9.4 (5.6, 13.1)	0.77 (0.52, 1.14)	0.1867	
Non-Visceral	42/ 73 (57.5)	11.3 (4.7, 32.7)	43/ 75 (57.3)	11.5 (5.6, 24.0)	0.82 (0.53, 1.26)	0.3537	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8994
De Novo Metastatic	27/ 34 (79.4)	3.2 (1.0, 15.1)	21/ 32 (65.6)	5.6 (1.9, 5.8)	0.96 (0.53, 1.73)	0.8620	
<= 12 Months	21/ 54 (38.9)	19.3 (7.5, NE)	25/ 54 (46.3)	9.4 (7.5, NE)	0.73 (0.41, 1.31)	0.2952	
> 12 Months	43/ 78 (55.1)	16.9 (8.0, 28.0)	50/ 85 (58.8)	13.1 (7.5, 20.5)	0.75 (0.50, 1.14)	0.1725	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1038
Prior Hormonal Therapy	44/ 100 (44.0)	25.1 (11.3, 51.6)	57/ 104 (54.8)	11.2 (7.5, 18.6)	0.64 (0.43, 0.95)	0.0267	
No Prior Hormonal Therapy	47/ 66 (71.2)	7.5 (3.8, 15.1)	39/ 67 (58.2)	7.5 (3.7, 16.6)	1.06 (0.69, 1.62)	0.8228	
Age							0.4447
<65 years	82/ 152 (53.9)	15.1 (8.0, 19.3)	77/ 147 (52.4)	11.2 (7.6, 18.6)	0.86 (0.63, 1.17)	0.3376	
>=65 years	9/ 14 (64.3)	13.1 (1.9, 51.6)	19/ 24 (79.2)	3.7 (1.9, 14.5)	0.66 (0.30, 1.46)	0.3038	
ECOG Performance Status							0.7814
0	44/ 82 (53.7)	11.8 (6.7, 32.7)	45/ 81 (55.6)	11.2 (5.6, 20.5)	0.85 (0.56, 1.29)	0.4559	
1/2	47/ 84 (56.0)	15.1 (7.5, 20.6)	51/ 90 (56.7)	9.2 (5.6, 15.1)	0.74 (0.50, 1.11)	0.1351	
Bone-only disease at baseline							0.5751
Yes	12/ 25 (48.0)	51.6 (3.7, NE)	17/ 31 (54.8)	11.5 (3.7, 38.9)	0.63 (0.29, 1.36)	0.2201	
No	79/ 141 (56.0)	13.0 (7.6, 18.5)	79/ 140 (56.4)	9.4 (5.6, 13.1)	0.82 (0.60, 1.12)	0.2098	
Number of disease sites							0.7817
1	27/ 50 (54.0)	19.3 (7.5, NE)	27/ 50 (54.0)	9.4 (5.6, 38.9)	0.74 (0.43, 1.28)	0.2768	
2	17/ 35 (48.6)	20.6 (3.8, NE)	22/ 38 (57.9)	9.4 (3.7, 39.3)	0.72 (0.38, 1.37)	0.3078	
>=3	47/ 81 (58.0)	11.1 (5.7, 16.9)	47/ 83 (56.6)	9.2 (5.6, 16.6)	0.88 (0.59, 1.32)	0.5273	
Measureable Disease							0.9396
Yes	79/ 143 (55.2)	13.2 (9.4, 18.6)	80/ 142 (56.3)	9.4 (5.6, 13.1)	0.79 (0.58, 1.08)	0.1410	
No	12/ 23 (52.2)	51.6 (2.1, NE)	16/ 29 (55.2)	15.1 (7.5, 38.9)	0.75 (0.35, 1.64)	0.4353	
Prior Chemotherapy							0.5870
Yes	59/ 123 (48.0)	18.5 (11.3, 28.0)	69/ 129 (53.5)	11.5 (9.2, 18.6)	0.74 (0.52, 1.04)	0.0849	
No	32/ 43 (74.4)	5.6 (1.9, 13.1)	27/ 42 (64.3)	5.6 (1.9, 7.6)	0.97 (0.58, 1.63)	0.8926	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5785
Aromatase-Inhibitor	9/ 22 (40.9)	51.6 (7.6, NE)	10/ 20 (50.0)	9.4 (1.9, NE)	0.57 (0.23, 1.43)	0.2263	
Anti-estrogen	35/ 78 (44.9)	20.6 (8.0, 32.7)	49/ 89 (55.1)	11.2 (7.4, 18.6)	0.71 (0.46, 1.09)	0.1173	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for TOI Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=166)				Placebo + Letrozole (N=171)								
		Baseline				Baseline								
Subscale Score	Subgroup Level	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
TOI Score	Region/Ethnicity [Stratification]													0.3884
	Mainland Chinese	139	66.5 (12.51)	139	-0.21 (0.93)	144	64.7 (12.50)	144	-0.83 (0.95)	0.62 (-1.98, 3.22)	0.6416	0.06 (-0.18, 0.29)	0.6425	
	Other	27	61.1 (13.72)	27	-5.05 (4.41)	27	66.9 (10.79)	27	-0.01 (4.68)	-5.05 (-17.68, 7.59)	0.4330	-0.21 (-0.75, 0.32)	0.4407	
	Disease Site [Stratification]													0.6587
	Visceral	93	63.2 (13.04)	93	0.25 (1.10)	96	65.9 (11.38)	96	0.35 (1.11)	-0.10 (-3.16, 2.96)	0.9500	-0.01 (-0.29, 0.28)	0.9501	
	Non-Visceral	73	68.7 (11.93)	73	-0.70 (1.36)	75	63.9 (13.26)	75	-1.72 (1.42)	1.01 (-2.86, 4.88)	0.6076	0.08 (-0.24, 0.41)	0.6087	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.2841
	De Novo Metastatic	34	66.9 (11.12)	34	2.36 (1.44)	32	65.9 (13.13)	32	-1.16 (1.68)	3.51 (-0.82, 7.85)	0.1120	0.39 (-0.10, 0.88)	0.1182	
	<= 12 Months	54	66.6 (13.34)	54	-3.89 (1.64)	54	65.1 (11.69)	54	-3.19 (1.69)	-0.70 (-5.32, 3.92)	0.7665	-0.06 (-0.43, 0.32)	0.7683	
	> 12 Months	78	64.5 (13.21)	78	0.35 (1.36)	85	64.7 (12.37)	85	1.06 (1.33)	-0.71 (-4.44, 3.02)	0.7105	-0.06 (-0.37, 0.25)	0.7122	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.5179
	Prior Hormonal Therapy	100	65.0 (13.70)	100	-1.60 (1.23)	104	64.7 (11.97)	104	-1.14 (1.25)	-0.46 (-3.90, 2.99)	0.7946	-0.04 (-0.31, 0.24)	0.7957	
	No Prior Hormonal Therapy	66	66.6 (11.41)	66	1.06 (1.27)	67	65.6 (12.71)	67	-0.13 (1.33)	1.19 (-2.42, 4.80)	0.5189	0.11 (-0.23, 0.45)	0.5216	
	Age													0.9726
	<65 years	152	65.5 (13.08)	152	-0.33 (0.93)	147	64.8 (12.08)	147	-0.65 (0.99)	0.31 (-2.35, 2.98)	0.8175	0.03 (-0.20, 0.25)	0.8178	
	>=65 years	14	67.1 (9.89)	14	-0.12 (2.49)	24	66.6 (13.32)	24	-0.32 (1.89)	0.20 (-5.93, 6.32)	0.9497	0.02 (-0.64, 0.68)	0.9508	
	ECOG Performance Status													0.0444
	0	82	66.3 (13.38)	82	-0.11 (1.38)	81	66.5 (12.02)	81	-3.18 (1.41)	3.07 (-0.80, 6.94)	0.1200	0.24 (-0.07, 0.55)	0.1229	
	1/2	84	65.0 (12.31)	84	-0.23 (1.02)	90	63.7 (12.35)	90	1.64 (1.05)	-1.87 (-4.75, 1.00)	0.2020	-0.19 (-0.49, 0.11)	0.2066	
	Bone-only disease at baseline													0.4768
	Yes	25	66.9 (13.22)	25	2.17 (2.19)	31	63.0 (14.09)	31	-0.27 (2.11)	2.44 (-3.54, 8.41)	0.4233	0.21 (-0.32, 0.74)	0.4337	
	No	141	65.4 (12.79)	141	-0.66 (0.93)	140	65.5 (11.80)	140	-0.73 (0.97)	0.07 (-2.56, 2.70)	0.9570	0.01 (-0.23, 0.24)	0.9571	
	Number of disease sites													0.7013
	1	50	68.2 (12.82)	50	0.22 (1.43)	50	65.7 (12.99)	50	0.65 (1.48)	-0.42 (-4.45, 3.61)	0.8377	-0.04 (-0.43, 0.35)	0.8388	
	2	35	65.1 (11.61)	35	-0.09 (2.89)	38	64.4 (12.47)	38	-2.95 (2.76)	2.86 (-4.97, 10.70)	0.4735	0.17 (-0.29, 0.63)	0.4787	
	>=3	81	64.3 (13.25)	81	-1.43 (1.22)	83	64.9 (11.79)	83	-0.64 (1.27)	-0.79 (-4.25, 2.66)	0.6521	-0.07 (-0.38, 0.24)	0.6541	
	Measureable Disease													0.2770
	Yes	143	65.7 (12.56)	143	-0.87 (0.94)	142	65.4 (11.91)	142	-0.76 (0.98)	-0.11 (-2.76, 2.54)	0.9341	-0.01 (-0.24, 0.22)	0.9343	
	No	23	65.2 (14.70)	23	3.09 (2.25)	29	63.4 (13.84)	29	-0.48 (2.13)	3.57 (-2.53, 9.66)	0.2507	0.31 (-0.24, 0.86)	0.2638	
	Prior Chemotherapy													0.1374
	Yes	123	65.4 (13.43)	123	-1.95 (1.12)	129	65.1 (12.34)	129	-1.00 (1.12)	-0.94 (-4.06, 2.17)	0.5518	-0.07 (-0.32, 0.17)	0.5534	
	No	43	66.2 (11.03)	43	2.93 (1.37)	42	64.9 (12.06)	42	0.02 (1.53)	2.91 (-1.12, 6.94)	0.1566	0.31 (-0.12, 0.73)	0.1622	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.8945
	Aromatase-Inhibitor	22	68.2 (11.93)	22	-7.65 (4.75)	20	67.9 (10.57)	20	-7.81 (5.12)	0.16 (-13.52, 13.84)	0.9814	0.01 (-0.60, 0.61)	0.9817	
	Anti-estrogen	78	64.2 (14.06)	78	-0.67 (1.29)	89	64.4 (12.11)	89	0.12 (1.23)	-0.79 (-4.28, 2.70)	0.6569	-0.07 (-0.37, 0.24)	0.6589	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=5 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.6570
Mainland Chinese	93/ 139 (66.9)	5.8 (3.9, 9.4)	87/ 144 (60.4)	7.6 (3.9, 12.9)	1.10 (0.82, 1.47)	0.5375	
Other	15/ 27 (55.6)	9.0 (3.0, NE)	14/ 27 (51.9)	14.8 (2.1, NE)	0.95 (0.46, 1.97)	0.9177	
Disease Site [Stratification]							0.4975
Visceral	57/ 93 (61.3)	6.1 (3.9, 13.7)	57/ 96 (59.4)	7.6 (3.8, 12.9)	0.99 (0.69, 1.43)	0.9686	
Non-Visceral	51/ 73 (69.9)	7.4 (2.2, 10.5)	44/ 75 (58.7)	11.3 (3.8, 24.2)	1.18 (0.79, 1.76)	0.4109	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.9323
De Novo Metastatic	25/ 34 (73.5)	6.1 (1.0, 18.5)	21/ 32 (65.6)	5.6 (3.7, 24.2)	1.07 (0.60, 1.91)	0.8089	
<= 12 Months	37/ 54 (68.5)	4.0 (1.9, 8.1)	32/ 54 (59.3)	3.6 (1.9, 25.2)	1.08 (0.67, 1.73)	0.7169	
> 12 Months	46/ 78 (59.0)	9.4 (5.7, 23.7)	48/ 85 (56.5)	12.0 (5.7, 16.6)	0.99 (0.66, 1.48)	0.9540	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4105
Prior Hormonal Therapy	62/ 100 (62.0)	6.8 (3.9, 13.1)	62/ 104 (59.6)	7.6 (3.7, 14.8)	0.97 (0.68, 1.38)	0.8786	
No Prior Hormonal Therapy	46/ 66 (69.7)	5.7 (2.2, 13.7)	39/ 67 (58.2)	11.3 (3.9, 24.2)	1.21 (0.79, 1.86)	0.3620	
Age							0.5916
<65 years	98/ 152 (64.5)	6.8 (4.0, 10.5)	84/ 147 (57.1)	8.7 (3.8, 16.6)	1.04 (0.78, 1.39)	0.7668	
>=65 years	10/ 14 (71.4)	4.2 (1.0, 26.7)	17/ 24 (70.8)	12.9 (3.7, 29.6)	1.35 (0.61, 2.95)	0.4696	
ECOG Performance Status							0.1919
0	53/ 82 (64.6)	6.0 (3.0, 11.2)	55/ 81 (67.9)	5.5 (2.1, 11.2)	0.90 (0.61, 1.31)	0.6016	
1/2	55/ 84 (65.5)	6.8 (4.0, 18.5)	46/ 90 (51.1)	12.9 (5.6, 25.9)	1.27 (0.86, 1.87)	0.2452	
Bone-only disease at baseline							0.8770
Yes	16/ 25 (64.0)	13.1 (3.7, 35.7)	17/ 31 (54.8)	16.6 (1.9, NE)	1.02 (0.51, 2.02)	0.9296	
No	92/ 141 (65.2)	5.8 (3.9, 9.4)	84/ 140 (60.0)	7.4 (3.9, 12.9)	1.07 (0.80, 1.44)	0.6368	
Number of disease sites							0.5764
1	33/ 50 (66.0)	7.5 (1.9, 23.7)	25/ 50 (50.0)	22.4 (5.5, NE)	1.31 (0.78, 2.21)	0.3006	
2	22/ 35 (62.9)	5.8 (1.9, NE)	25/ 38 (65.8)	4.7 (1.8, 14.8)	0.90 (0.51, 1.59)	0.6919	
>=3	53/ 81 (65.4)	6.1 (3.0, 9.9)	51/ 83 (61.4)	5.6 (3.8, 14.8)	1.03 (0.70, 1.51)	0.8714	
Measureable Disease							0.7321
Yes	94/ 143 (65.7)	5.8 (3.9, 9.2)	85/ 142 (59.9)	7.4 (3.9, 12.9)	1.08 (0.81, 1.45)	0.5859	
No	14/ 23 (60.9)	20.3 (3.7, 35.7)	16/ 29 (55.2)	16.6 (1.9, NE)	0.97 (0.47, 1.98)	0.9313	
Prior Chemotherapy							0.9731
Yes	80/ 123 (65.0)	6.0 (3.9, 9.6)	76/ 129 (58.9)	7.6 (3.8, 14.8)	1.07 (0.78, 1.47)	0.6617	
No	28/ 43 (65.1)	7.4 (1.9, 32.2)	25/ 42 (59.5)	8.7 (3.8, 24.2)	1.06 (0.61, 1.81)	0.8260	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8939
Aromatase-Inhibitor	15/ 22 (68.2)	5.6 (1.9, 18.5)	14/ 20 (70.0)	12.9 (1.9, 25.7)	1.06 (0.51, 2.20)	0.8628	
Anti-estrogen	47/ 78 (60.3)	6.8 (3.9, 22.8)	50/ 89 (56.2)	9.3 (3.7, 16.6)	1.00 (0.67, 1.49)	0.9934	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.6737
Mainland Chinese	48/ 139 (34.5)	NE (30.8, NE)	39/ 144 (27.1)	NE (38.7, NE)	1.08 (0.70, 1.64)	0.7245	
Other	9/ 27 (33.3)	39.4 (17.5, NE)	5/ 27 (18.5)	NE (33.2, NE)	1.36 (0.45, 4.06)	0.5849	
Disease Site [Stratification]							0.9008
Visceral	26/ 93 (28.0)	NE (39.1, NE)	22/ 96 (22.9)	NE (38.7, NE)	1.10 (0.62, 1.94)	0.7363	
Non-Visceral	31/ 73 (42.5)	35.6 (23.7, NE)	22/ 75 (29.3)	NE (16.6, NE)	1.09 (0.63, 1.89)	0.7516	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.9667
De Novo Metastatic	13/ 34 (38.2)	47.6 (17.5, NE)	7/ 32 (21.9)	NE (14.8, NE)	1.17 (0.46, 2.96)	0.7386	
<= 12 Months	23/ 54 (42.6)	29.6 (9.9, NE)	18/ 54 (33.3)	33.2 (16.6, NE)	1.03 (0.55, 1.92)	0.9167	
> 12 Months	21/ 78 (26.9)	NE (NE, NE)	19/ 85 (22.4)	NE (NE, NE)	1.02 (0.55, 1.91)	0.9363	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5458
Prior Hormonal Therapy	33/ 100 (33.0)	NE (23.7, NE)	29/ 104 (27.9)	NE (33.2, NE)	1.00 (0.61, 1.65)	0.9863	
No Prior Hormonal Therapy	24/ 66 (36.4)	47.6 (28.4, NE)	15/ 67 (22.4)	NE (NE, NE)	1.27 (0.67, 2.44)	0.4600	
Age							0.0974
<65 years	50/ 152 (32.9)	NE (30.8, NE)	39/ 147 (26.5)	NE (33.2, NE)	0.96 (0.63, 1.46)	0.8521	
>=65 years	7/ 14 (50.0)	39.1 (5.6, NE)	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	2.88 (0.91, 9.14)	0.0576	
ECOG Performance Status							0.0789
0	30/ 82 (36.6)	NE (21.5, NE)	30/ 81 (37.0)	38.7 (15.0, NE)	0.83 (0.50, 1.37)	0.4676	
1/2	27/ 84 (32.1)	47.6 (35.6, NE)	14/ 90 (15.6)	NE (NE, NE)	1.71 (0.90, 3.28)	0.0962	
Bone-only disease at baseline							0.5193
Yes	9/ 25 (36.0)	35.6 (18.5, NE)	9/ 31 (29.0)	NE (16.6, NE)	0.80 (0.31, 2.03)	0.6402	
No	48/ 141 (34.0)	NE (39.1, NE)	35/ 140 (25.0)	NE (38.7, NE)	1.18 (0.76, 1.82)	0.4512	
Number of disease sites							0.3307
1	19/ 50 (38.0)	39.4 (23.7, NE)	14/ 50 (28.0)	NE (16.8, NE)	1.06 (0.53, 2.12)	0.8662	
2	9/ 35 (25.7)	NE (47.6, NE)	13/ 38 (34.2)	NE (9.5, NE)	0.70 (0.30, 1.64)	0.4095	
>=3	29/ 81 (35.8)	39.6 (19.3, NE)	17/ 83 (20.5)	NE (33.2, NE)	1.44 (0.79, 2.62)	0.2290	
Measureable Disease							0.6138
Yes	49/ 143 (34.3)	47.6 (35.6, NE)	36/ 142 (25.4)	NE (38.7, NE)	1.16 (0.75, 1.78)	0.4905	
No	8/ 23 (34.8)	NE (18.5, NE)	8/ 29 (27.6)	NE (16.6, NE)	0.83 (0.31, 2.23)	0.7138	
Prior Chemotherapy							0.3465
Yes	42/ 123 (34.1)	NE (29.6, NE)	37/ 129 (28.7)	NE (33.2, NE)	1.01 (0.65, 1.58)	0.9400	
No	15/ 43 (34.9)	47.6 (28.4, NE)	7/ 42 (16.7)	NE (NE, NE)	1.61 (0.65, 3.97)	0.2939	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3563
Aromatase-Inhibitor	10/ 22 (45.5)	35.6 (7.6, NE)	5/ 20 (25.0)	NE (7.6, NE)	1.59 (0.54, 4.68)	0.3789	
Anti-estrogen	23/ 78 (29.5)	NE (23.7, NE)	25/ 89 (28.1)	NE (16.8, NE)	0.88 (0.50, 1.55)	0.6554	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=171) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	Region/Ethnicity [Stratification]													0.7749
	Mainland Chinese	139	25.0 (4.65)	139	-0.10 (0.31)	144	24.0 (5.07)	144	0.47 (0.32)	-0.58 (-1.46, 0.31)	0.2014	-0.15 (-0.39, 0.08)	0.2027	
	Other	27	20.9 (5.95)	27	1.94 (0.79)	27	22.2 (4.95)	27	2.17 (0.82)	-0.22 (-2.46, 2.01)	0.8437	-0.05 (-0.59, 0.48)	0.8456	
	Disease Site [Stratification]													0.6480
	Visceral	93	23.0 (5.17)	93	0.74 (0.40)	96	24.1 (4.77)	96	1.13 (0.41)	-0.39 (-1.51, 0.72)	0.4890	-0.10 (-0.39, 0.18)	0.4903	
	Non-Visceral	73	26.0 (4.47)	73	-0.37 (0.43)	75	23.1 (5.43)	75	0.41 (0.46)	-0.79 (-2.04, 0.47)	0.2197	-0.20 (-0.53, 0.12)	0.2176	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.3652
	De Novo Metastatic	34	24.8 (5.35)	34	0.49 (0.57)	32	24.3 (4.89)	32	0.03 (0.66)	0.46 (-1.24, 2.16)	0.5963	0.13 (-0.35, 0.61)	0.5996	
	<= 12 Months	54	25.1 (5.20)	54	-1.30 (0.53)	54	23.5 (5.44)	54	-0.14 (0.55)	-1.16 (-2.66, 0.34)	0.1290	-0.29 (-0.67, 0.09)	0.1322	
	> 12 Months	78	23.5 (4.86)	78	0.93 (0.43)	85	23.6 (4.95)	85	1.57 (0.42)	-0.64 (-1.81, 0.54)	0.2884	-0.17 (-0.47, 0.14)	0.2921	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.9843
	Prior Hormonal Therapy	100	24.1 (5.08)	100	0.16 (0.40)	104	23.4 (5.28)	104	0.76 (0.41)	-0.60 (-1.71, 0.52)	0.2926	-0.15 (-0.42, 0.13)	0.2950	
	No Prior Hormonal Therapy	66	24.6 (5.14)	66	0.21 (0.43)	67	24.1 (4.75)	67	0.79 (0.45)	-0.58 (-1.81, 0.65)	0.3533	-0.16 (-0.50, 0.18)	0.3567	
	Age													0.2380
	<65 years	152	24.3 (5.11)	152	0.20 (0.30)	147	23.4 (5.05)	147	0.89 (0.32)	-0.69 (-1.56, 0.18)	0.1187	-0.18 (-0.41, 0.05)	0.1196	
	>=65 years	14	24.9 (5.14)	14	0.91 (1.12)	24	25.2 (5.07)	24	-0.13 (0.85)	1.04 (-1.71, 3.78)	0.4576	0.24 (-0.42, 0.91)	0.4693	
	ECOG Performance Status													0.3306
	0	82	24.4 (5.39)	82	0.44 (0.42)	81	23.6 (5.25)	81	0.58 (0.43)	-0.14 (-1.31, 1.03)	0.8109	-0.04 (-0.34, 0.27)	0.8115	
	1/2	84	24.2 (4.82)	84	-0.05 (0.42)	90	23.7 (4.95)	90	0.91 (0.43)	-0.97 (-2.14, 0.21)	0.1073	-0.24 (-0.54, 0.06)	0.1110	
	Bone-only disease at baseline													0.7356
	Yes	25	26.0 (3.82)	25	-0.02 (0.83)	31	22.5 (5.66)	31	0.91 (0.80)	-0.93 (-3.25, 1.38)	0.4293	-0.21 (-0.74, 0.32)	0.4309	
	No	141	24.0 (5.24)	141	0.26 (0.31)	140	23.9 (4.93)	140	0.77 (0.33)	-0.51 (-1.39, 0.38)	0.2602	-0.13 (-0.37, 0.10)	0.2618	
	Number of disease sites													0.3777
	1	50	25.3 (4.78)	50	-0.30 (0.57)	50	23.2 (5.53)	50	0.97 (0.59)	-1.27 (-2.89, 0.35)	0.1230	-0.31 (-0.70, 0.09)	0.1257	
	2	35	24.2 (5.19)	35	1.49 (0.66)	38	23.5 (5.04)	38	1.06 (0.64)	0.44 (-1.37, 2.24)	0.6360	0.11 (-0.35, 0.57)	0.6405	
	>=3	81	23.8 (5.22)	81	0.11 (0.39)	83	24.1 (4.84)	83	0.47 (0.42)	-0.35 (-1.48, 0.77)	0.5374	-0.10 (-0.40, 0.21)	0.5398	
	Measureable Disease													0.8435
	Yes	143	24.1 (5.14)	143	0.19 (0.31)	142	23.9 (4.93)	142	0.75 (0.33)	-0.56 (-1.44, 0.32)	0.2132	-0.15 (-0.38, 0.09)	0.2149	
	No	23	25.6 (4.72)	23	0.12 (0.86)	29	22.7 (5.74)	29	0.93 (0.81)	-0.81 (-3.16, 1.54)	0.4975	-0.19 (-0.74, 0.36)	0.5017	
	Prior Chemotherapy													0.0637
	Yes	123	24.4 (5.03)	123	-0.20 (0.35)	129	23.5 (5.13)	129	0.87 (0.36)	-1.07 (-2.06, -0.08)	0.0333	-0.27 (-0.52, -0.02)	0.0345	
	No	43	24.2 (5.34)	43	0.98 (0.50)	42	24.3 (4.92)	42	0.39 (0.56)	0.59 (-0.87, 2.05)	0.4247	0.17 (-0.25, 0.60)	0.4297	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.3330
	Aromatase-Inhibitor	22	24.4 (3.92)	22	-0.64 (0.98)	20	23.7 (5.04)	20	1.48 (1.10)	-2.12 (-5.02, 0.78)	0.1517	-0.44 (-1.05, 0.18)	0.1629	
	Anti-estrogen	78	24.1 (5.26)	78	0.28 (0.45)	89	23.3 (5.35)	89	0.85 (0.43)	-0.57 (-1.79, 0.64)	0.3575	-0.14 (-0.45, 0.16)	0.3606	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time and baseline value as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.6386
Mainland Chinese	47/ 139 (33.8)	NE (22.8, NE)	41/ 144 (28.5)	NE (25.8, NE)	0.97 (0.63, 1.47)	0.8810	
Other	6/ 27 (22.2)	NE (19.4, NE)	7/ 27 (25.9)	52.8 (22.3, NE)	0.73 (0.25, 2.18)	0.5754	
Disease Site [Stratification]							0.6048
Visceral	25/ 93 (26.9)	NE (26.8, NE)	25/ 96 (26.0)	NE (52.8, NE)	0.86 (0.49, 1.50)	0.6007	
Non-Visceral	28/ 73 (38.4)	47.6 (20.5, NE)	23/ 75 (30.7)	25.9 (18.8, NE)	0.99 (0.57, 1.72)	0.9691	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.0466
De Novo Metastatic	11/ 34 (32.4)	NE (13.7, NE)	6/ 32 (18.8)	NE (25.9, NE)	1.23 (0.45, 3.34)	0.6829	
<= 12 Months	25/ 54 (46.3)	19.9 (8.6, NE)	15/ 54 (27.8)	52.8 (14.9, 52.8)	1.56 (0.82, 2.96)	0.1684	
> 12 Months	17/ 78 (21.8)	NE (NE, NE)	27/ 85 (31.8)	NE (18.8, NE)	0.54 (0.29, 0.99)	0.0443	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.7167
Prior Hormonal Therapy	34/ 100 (34.0)	NE (19.9, NE)	30/ 104 (28.8)	52.8 (22.3, NE)	0.99 (0.60, 1.61)	0.9565	
No Prior Hormonal Therapy	19/ 66 (28.8)	NE (47.6, NE)	18/ 67 (26.9)	NE (18.8, NE)	0.83 (0.43, 1.59)	0.5738	
Age							0.9431
<65 years	49/ 152 (32.2)	NE (26.8, NE)	41/ 147 (27.9)	52.8 (22.3, NE)	0.91 (0.60, 1.38)	0.6587	
>=65 years	4/ 14 (28.6)	NE (11.3, NE)	7/ 24 (29.2)	NE (18.8, NE)	0.96 (0.28, 3.27)	0.9421	
ECOG Performance Status							0.7077
0	28/ 82 (34.1)	NE (19.9, NE)	27/ 81 (33.3)	52.8 (16.6, NE)	0.88 (0.52, 1.49)	0.6368	
1/2	25/ 84 (29.8)	NE (26.8, NE)	21/ 90 (23.3)	NE (25.8, NE)	1.00 (0.56, 1.79)	0.9955	
Bone-only disease at baseline							0.2130
Yes	11/ 25 (44.0)	NE (11.4, NE)	7/ 31 (22.6)	NE (22.3, NE)	1.60 (0.62, 4.14)	0.3256	
No	42/ 141 (29.8)	NE (47.6, NE)	41/ 140 (29.3)	52.8 (25.8, NE)	0.83 (0.54, 1.28)	0.3943	
Number of disease sites							0.2745
1	19/ 50 (38.0)	NE (18.6, NE)	14/ 50 (28.0)	NE (18.8, NE)	1.16 (0.58, 2.31)	0.6757	
2	9/ 35 (25.7)	NE (47.6, NE)	14/ 38 (36.8)	NE (8.4, NE)	0.57 (0.24, 1.33)	0.1847	
>=3	25/ 81 (30.9)	NE (19.3, NE)	20/ 83 (24.1)	52.8 (25.8, NE)	1.06 (0.59, 1.91)	0.8490	
Measureable Disease							0.2799
Yes	43/ 143 (30.1)	NE (47.6, NE)	41/ 142 (28.9)	52.8 (25.8, NE)	0.84 (0.55, 1.30)	0.4376	
No	10/ 23 (43.5)	NE (11.4, NE)	7/ 29 (24.1)	NE (22.3, NE)	1.53 (0.58, 4.02)	0.3844	
Prior Chemotherapy							0.5845
Yes	42/ 123 (34.1)	NE (19.9, NE)	38/ 129 (29.5)	52.8 (22.3, NE)	1.00 (0.65, 1.56)	0.9827	
No	11/ 43 (25.6)	NE (47.6, NE)	10/ 42 (23.8)	NE (18.8, NE)	0.74 (0.31, 1.75)	0.4923	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2617
Aromatase-Inhibitor	8/ 22 (36.4)	NE (18.5, NE)	3/ 20 (15.0)	NE (25.8, NE)	2.01 (0.53, 7.64)	0.2966	
Anti-estrogen	26/ 78 (33.3)	NE (19.9, NE)	27/ 89 (30.3)	52.8 (22.0, NE)	0.96 (0.56, 1.65)	0.8878	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

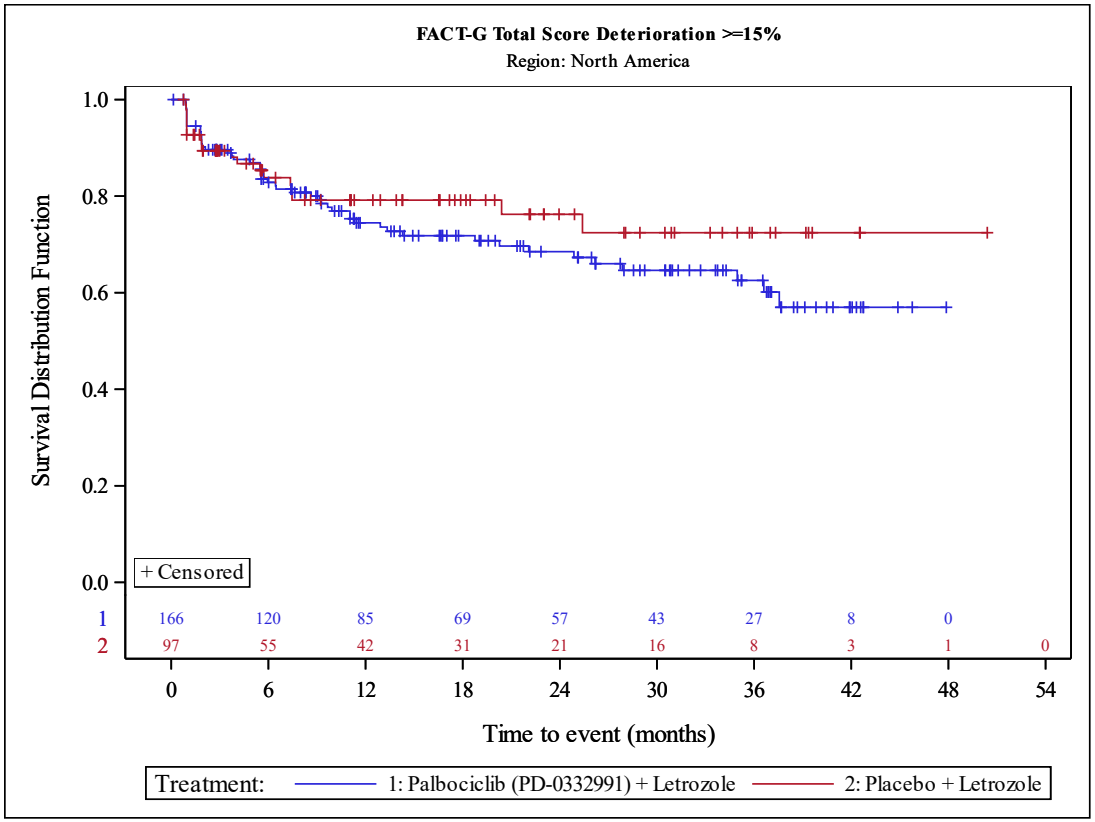
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=166) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=166) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.8554
Mainland Chinese	92/ 139 (66.2)	7.5 (3.8, 9.5)	84/ 144 (58.3)	5.7 (3.7, 13.2)	1.04 (0.77, 1.40)	0.7836	
Other	12/ 27 (44.4)	21.4 (5.8, NE)	11/ 27 (40.7)	27.7 (3.7, NE)	0.95 (0.42, 2.15)	0.8984	
Disease Site [Stratification]							0.0052
Visceral	50/ 93 (53.8)	9.2 (5.7, 16.6)	60/ 96 (62.5)	5.5 (1.9, 13.0)	0.72 (0.49, 1.04)	0.0821	
Non-Visceral	54/ 73 (74.0)	5.7 (1.9, 9.6)	35/ 75 (46.7)	13.2 (5.7, NE)	1.62 (1.06, 2.48)	0.0241	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.3696
De Novo Metastatic	22/ 34 (64.7)	9.3 (1.9, 21.4)	17/ 32 (53.1)	5.0 (1.0, NE)	1.07 (0.57, 2.01)	0.7480	
<= 12 Months	39/ 54 (72.2)	5.7 (1.9, 8.1)	29/ 54 (53.7)	5.6 (1.9, NE)	1.33 (0.82, 2.16)	0.2284	
> 12 Months	43/ 78 (55.1)	9.5 (5.6, NE)	49/ 85 (57.6)	9.5 (5.5, 15.1)	0.84 (0.56, 1.27)	0.3964	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4261
Prior Hormonal Therapy	59/ 100 (59.0)	7.9 (5.7, 11.3)	59/ 104 (56.7)	7.5 (3.6, 25.2)	0.94 (0.66, 1.35)	0.7369	
No Prior Hormonal Therapy	45/ 66 (68.2)	5.8 (1.9, 13.7)	36/ 67 (53.7)	5.7 (3.7, NE)	1.17 (0.76, 1.82)	0.4607	
Age							0.8857
<65 years	96/ 152 (63.2)	7.9 (5.7, 11.3)	80/ 147 (54.4)	7.5 (3.8, 15.1)	1.03 (0.76, 1.38)	0.8565	
>=65 years	8/ 14 (57.1)	4.2 (1.0, NE)	15/ 24 (62.5)	6.5 (1.9, NE)	1.13 (0.48, 2.69)	0.7722	
ECOG Performance Status							0.4047
0	49/ 82 (59.8)	9.4 (4.1, 17.6)	48/ 81 (59.3)	5.7 (3.7, 15.1)	0.92 (0.62, 1.37)	0.6920	
1/2	55/ 84 (65.5)	5.8 (3.8, 9.5)	47/ 90 (52.2)	13.0 (3.7, 27.7)	1.16 (0.78, 1.71)	0.4605	
Bone-only disease at baseline							0.3745
Yes	16/ 25 (64.0)	10.5 (1.8, NE)	14/ 31 (45.2)	NE (1.9, NE)	1.39 (0.68, 2.84)	0.3598	
No	88/ 141 (62.4)	7.6 (5.6, 9.5)	81/ 140 (57.9)	5.7 (3.8, 14.8)	0.96 (0.71, 1.30)	0.8134	
Number of disease sites							0.2020
1	37/ 50 (74.0)	7.5 (1.9, 11.3)	25/ 50 (50.0)	11.1 (1.9, NE)	1.50 (0.90, 2.49)	0.1193	
2	22/ 35 (62.9)	5.7 (1.9, 20.4)	22/ 38 (57.9)	9.2 (1.8, NE)	1.02 (0.56, 1.85)	0.9502	
>=3	45/ 81 (55.6)	9.3 (5.6, 17.6)	48/ 83 (57.8)	5.6 (3.6, 20.3)	0.82 (0.54, 1.23)	0.3459	
Measureable Disease							0.5002
Yes	90/ 143 (62.9)	7.6 (5.6, 9.5)	82/ 142 (57.7)	5.7 (3.8, 14.8)	0.98 (0.72, 1.32)	0.8824	
No	14/ 23 (60.9)	11.3 (1.8, NE)	13/ 29 (44.8)	NE (1.9, NE)	1.32 (0.62, 2.82)	0.4570	
Prior Chemotherapy							0.3788
Yes	80/ 123 (65.0)	7.5 (3.8, 9.5)	72/ 129 (55.8)	7.5 (3.8, 15.1)	1.11 (0.80, 1.52)	0.5399	
No	24/ 43 (55.8)	13.7 (3.8, NE)	23/ 42 (54.8)	5.0 (1.0, NE)	0.83 (0.47, 1.48)	0.5698	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4132
Aromatase-Inhibitor	13/ 22 (59.1)	7.6 (1.9, NE)	10/ 20 (50.0)	25.2 (3.8, NE)	1.40 (0.61, 3.20)	0.4277	
Anti-estrogen	46/ 78 (59.0)	8.1 (5.6, 11.6)	50/ 89 (56.2)	5.7 (1.9, 27.7)	0.94 (0.63, 1.40)	0.7654	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

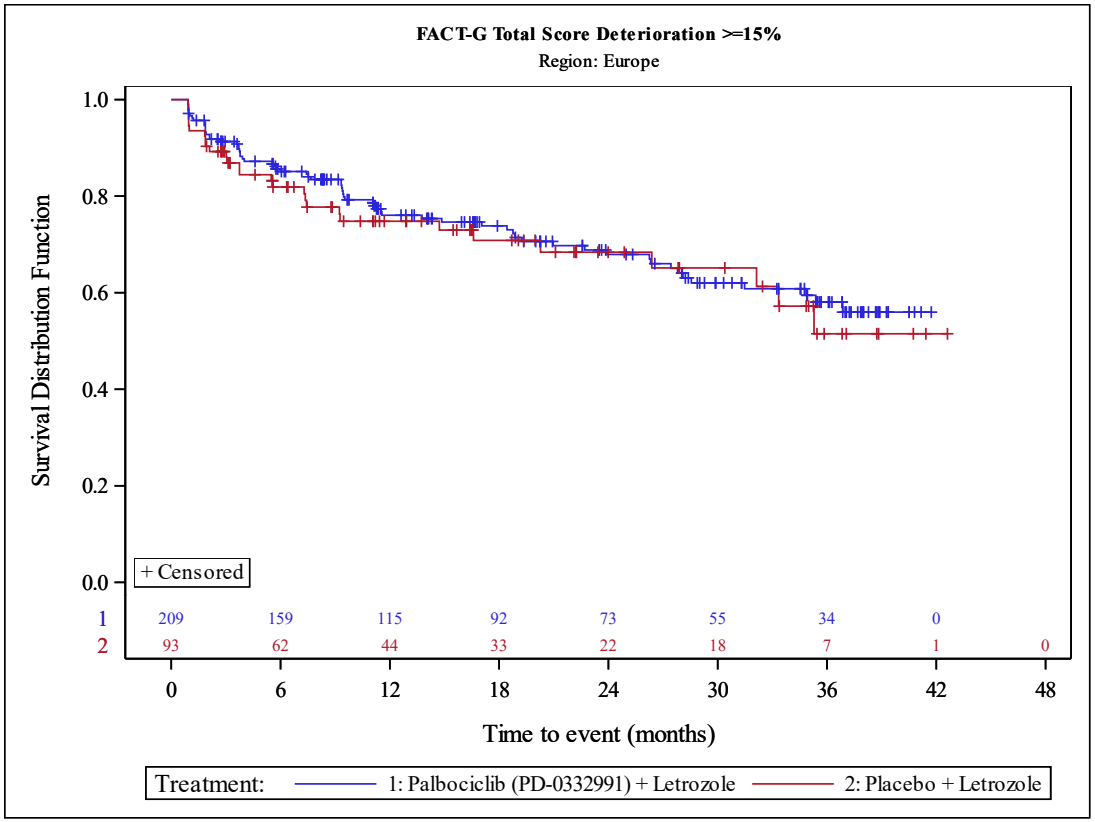
Anhang 4-G 1.16.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



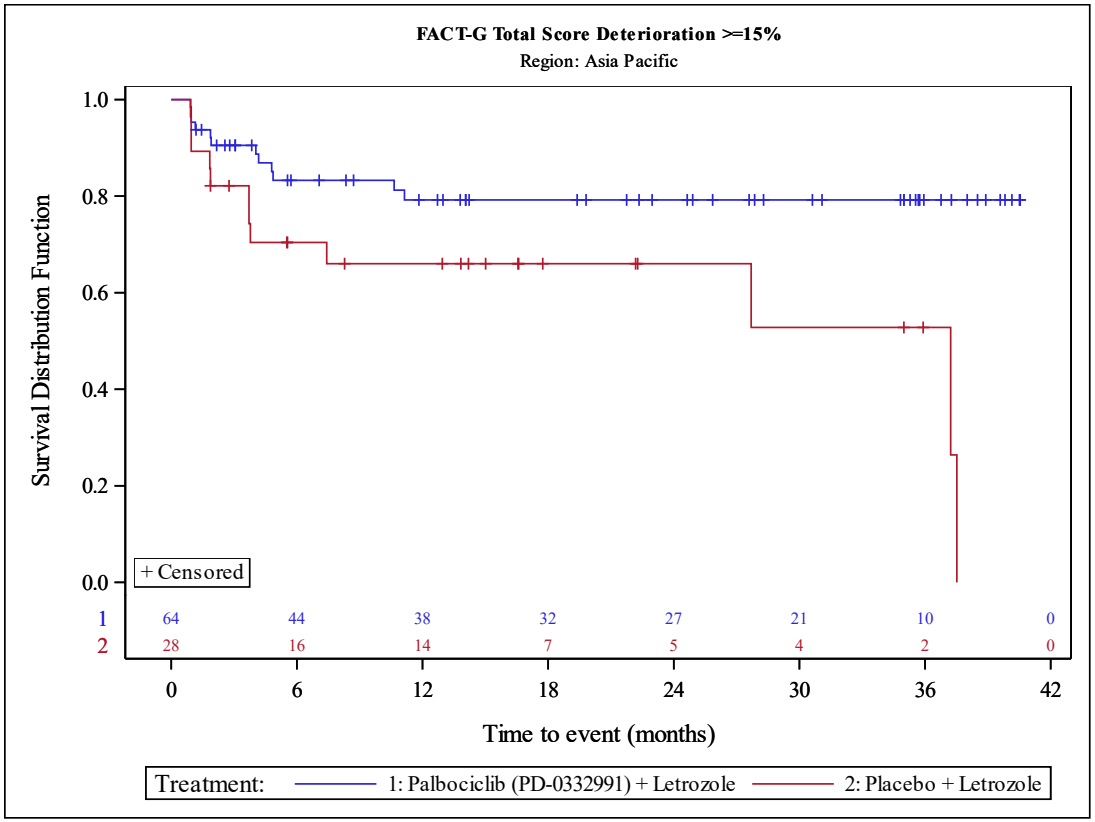
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



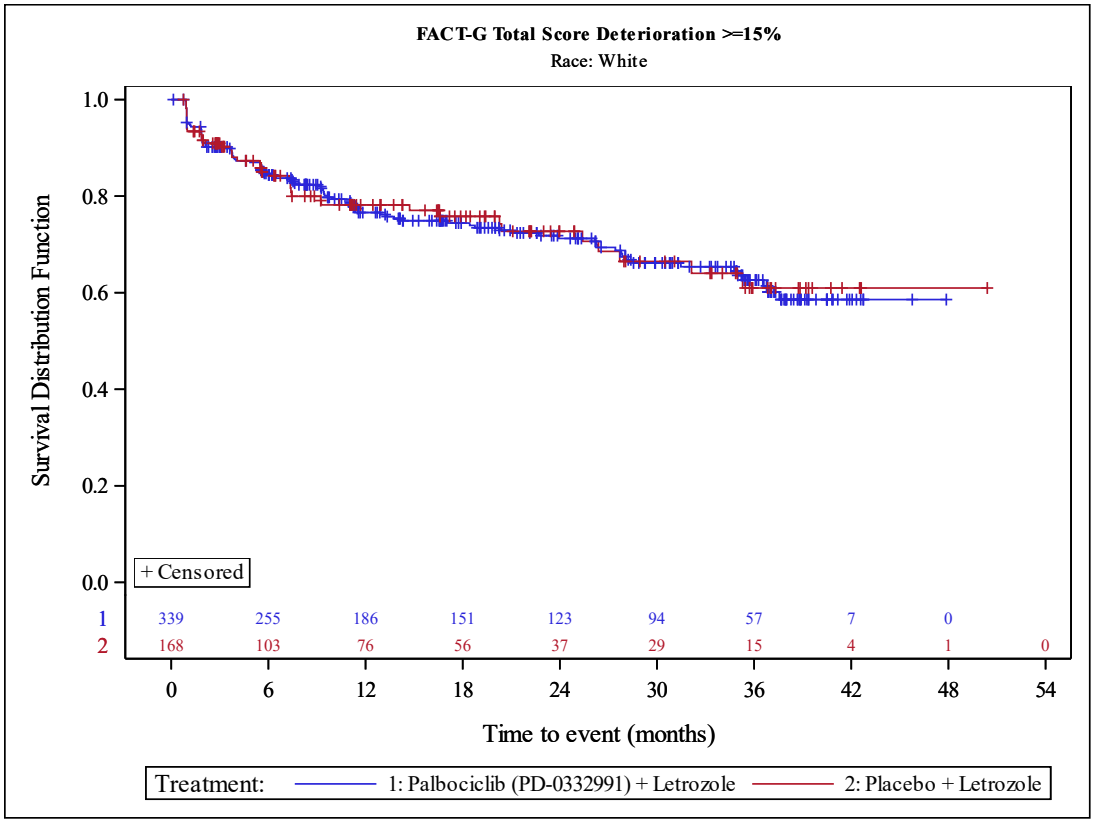
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



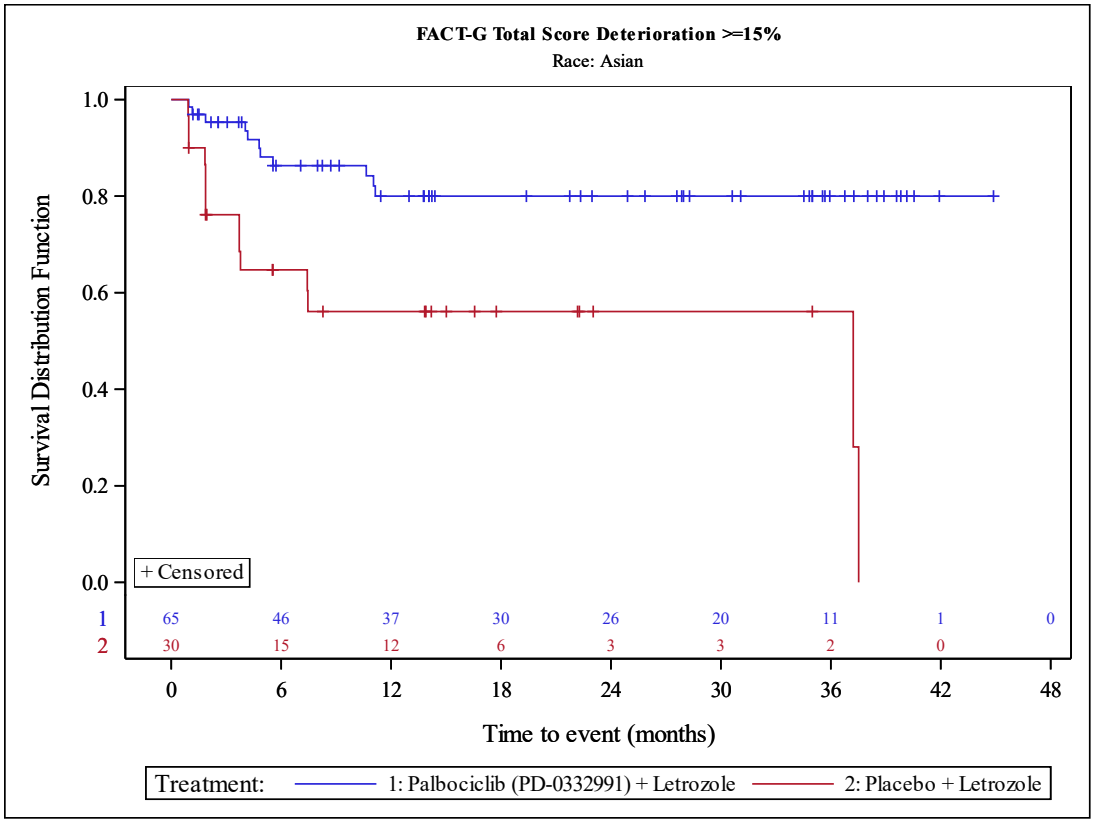
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



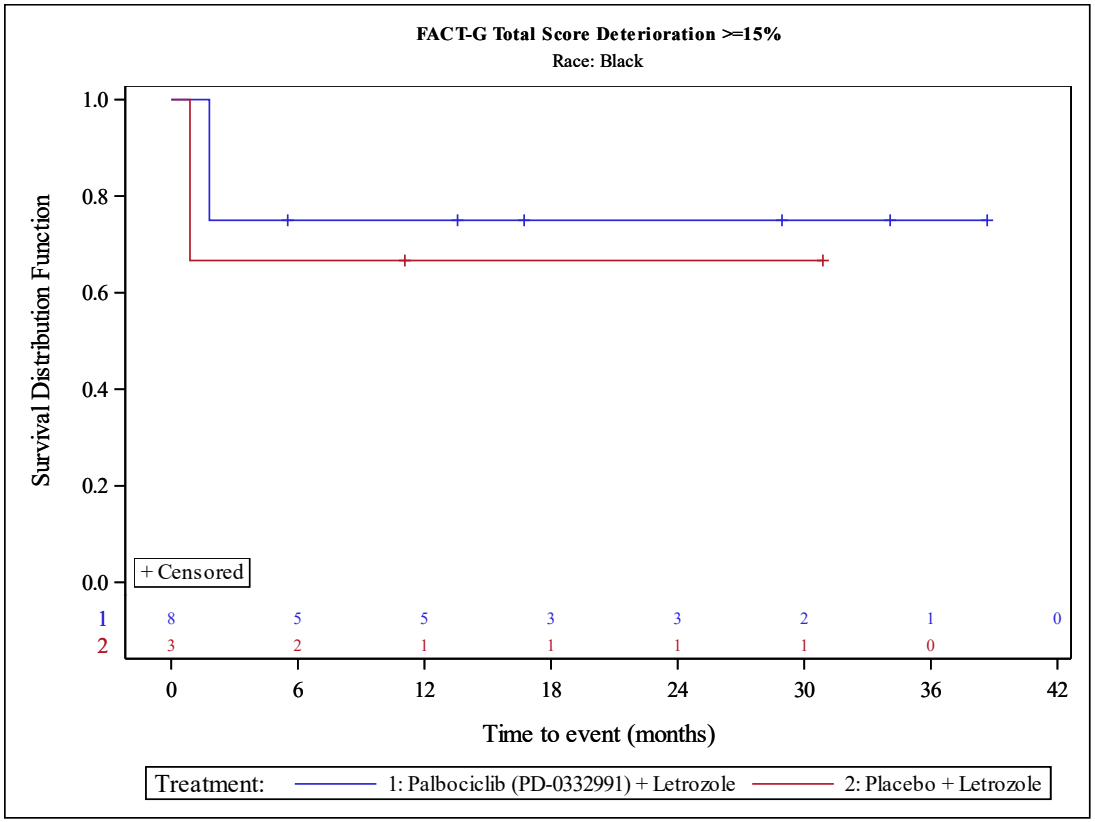
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



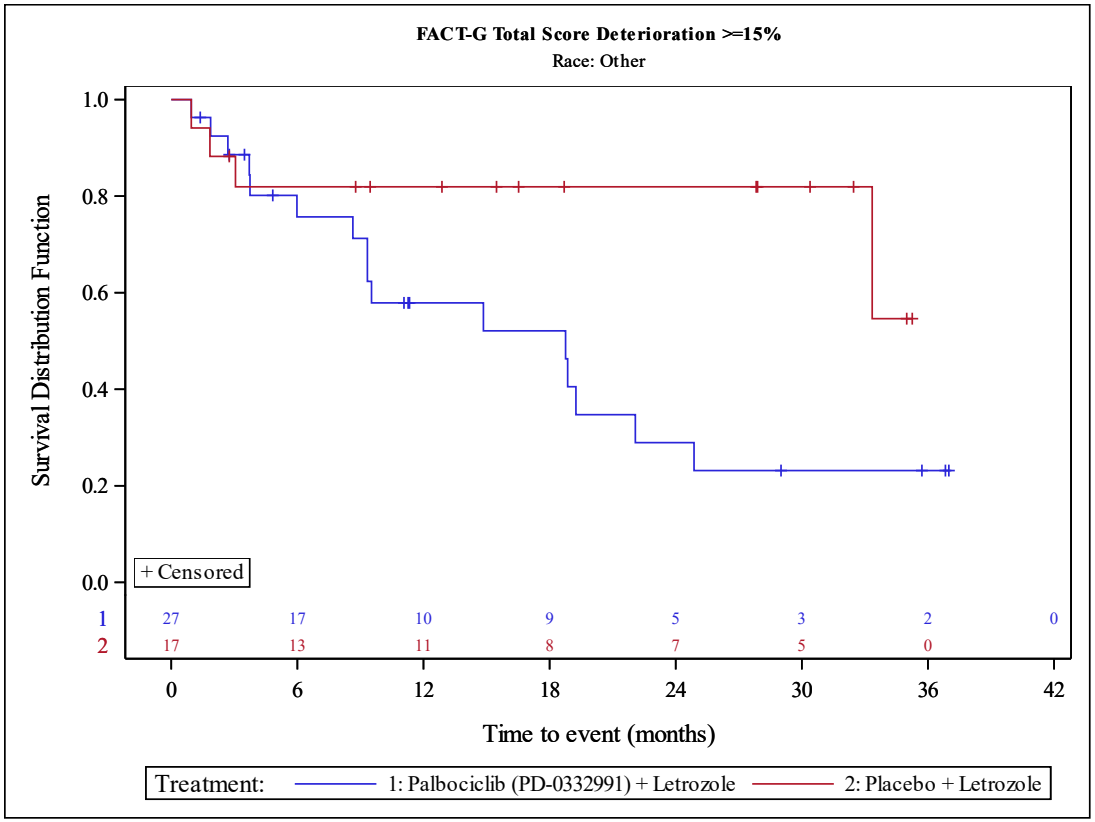
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



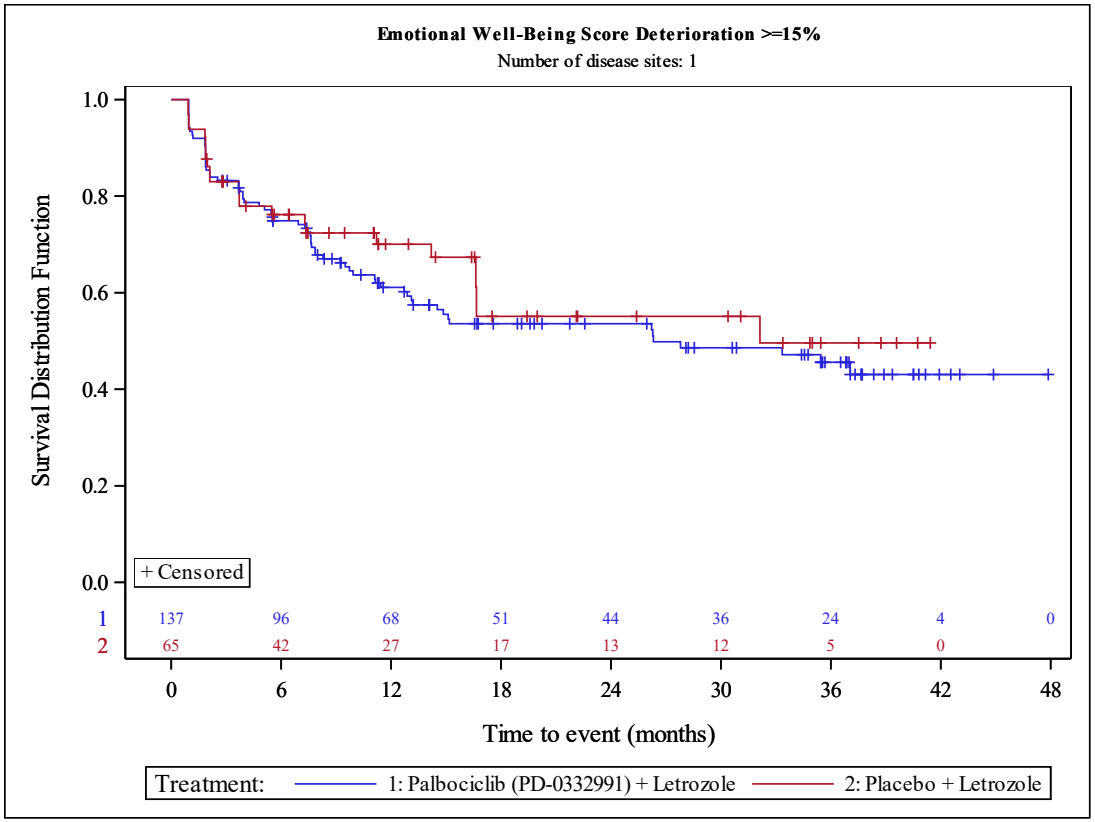
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



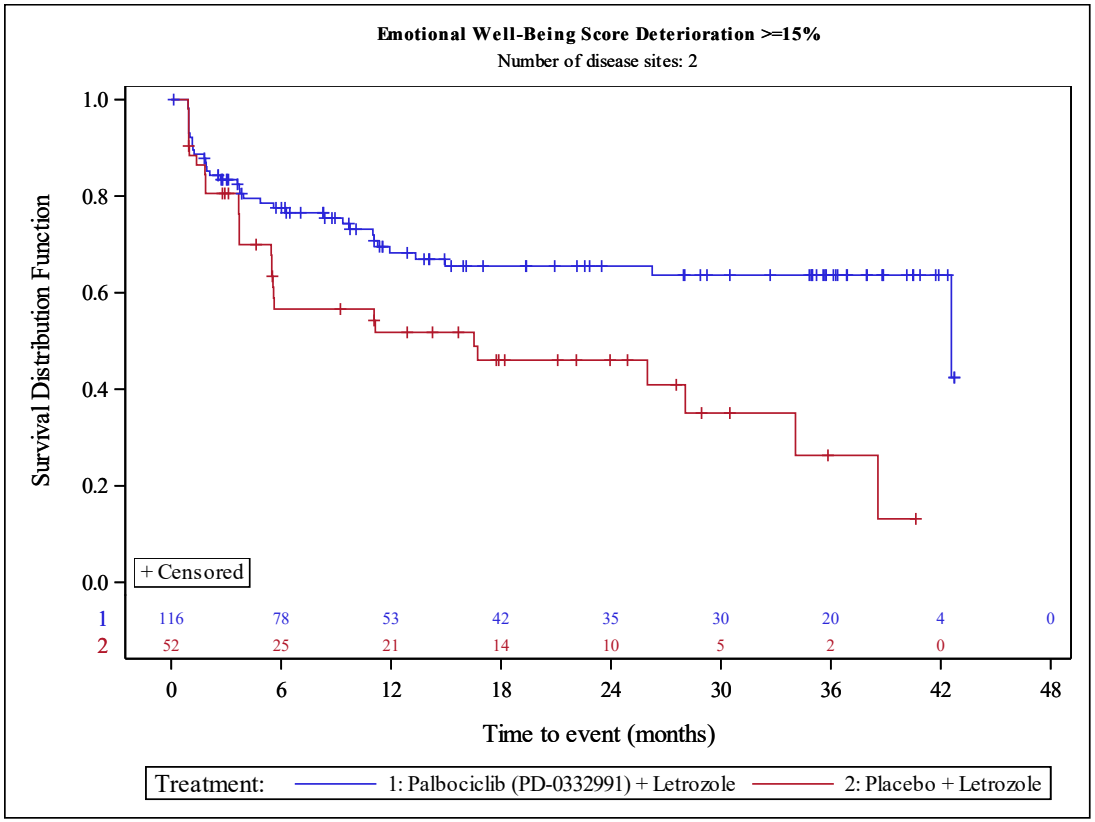
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



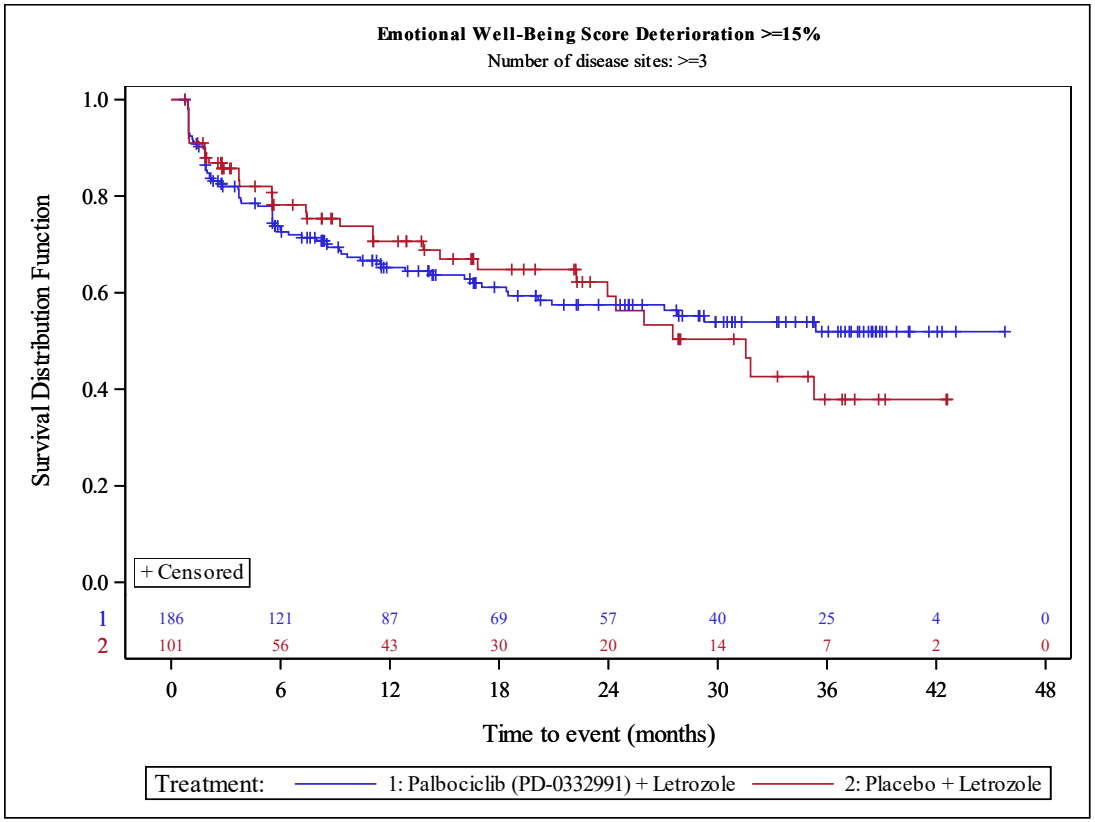
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



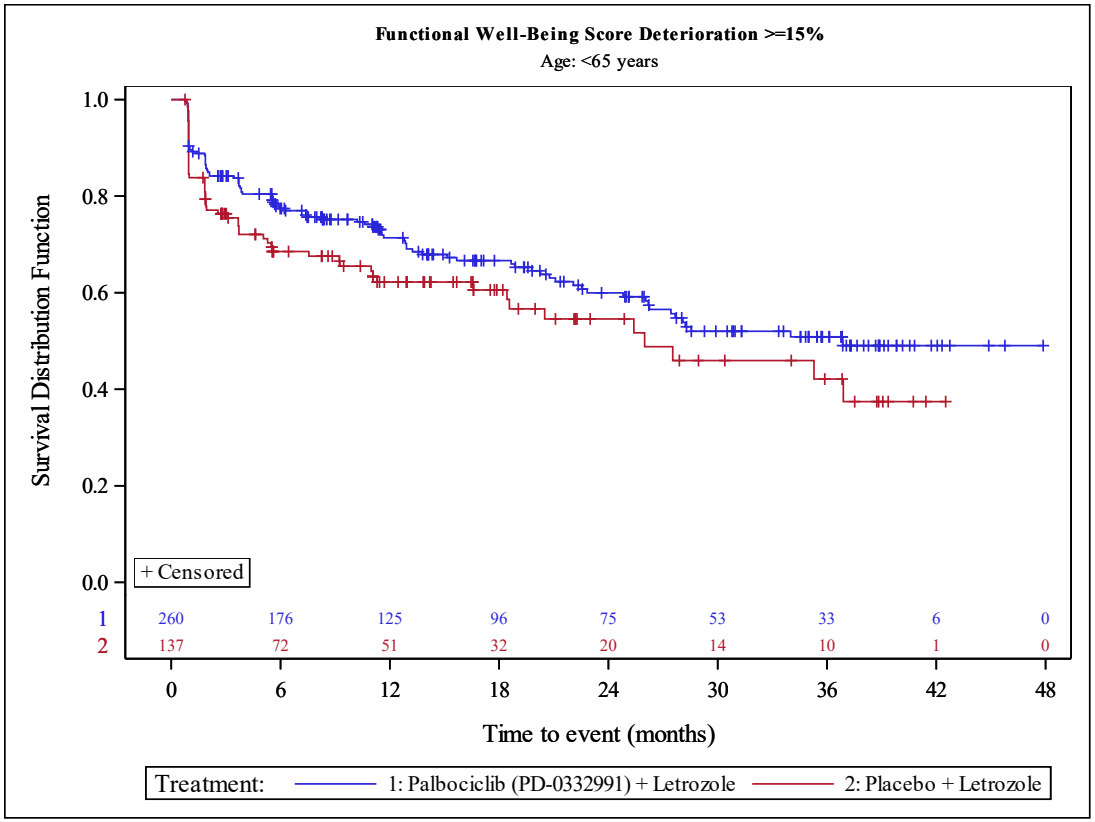
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



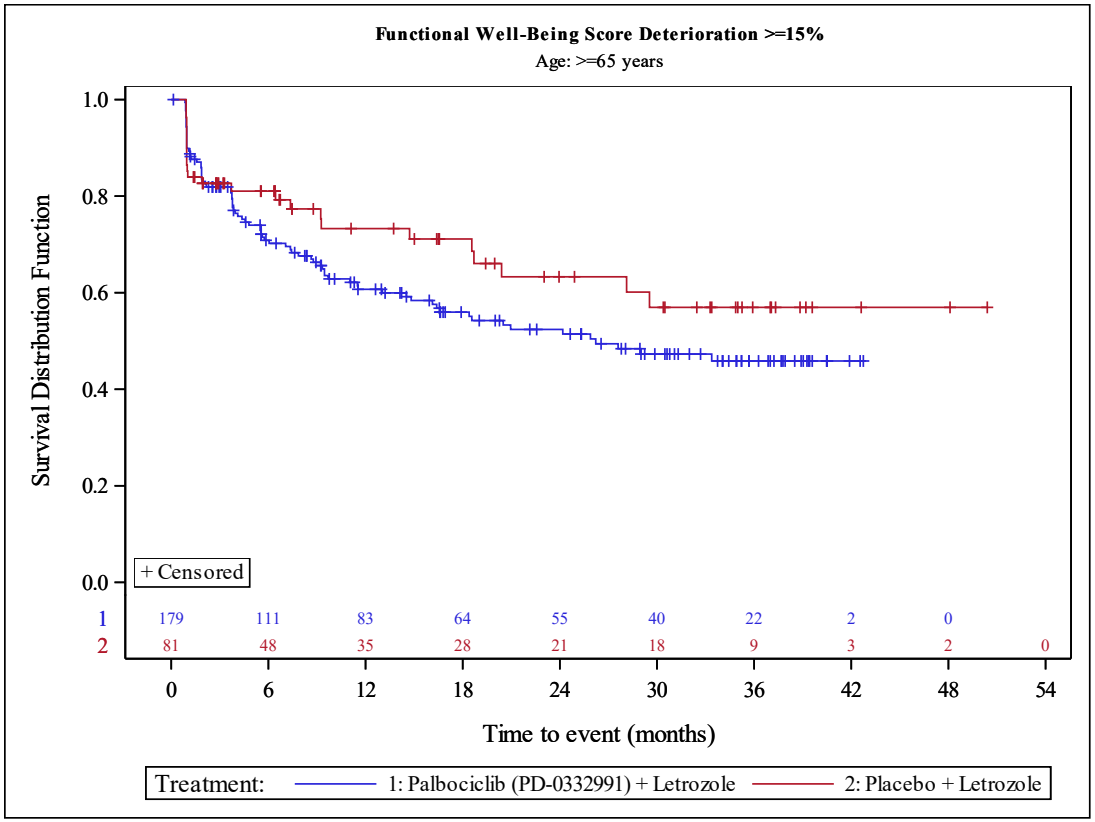
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



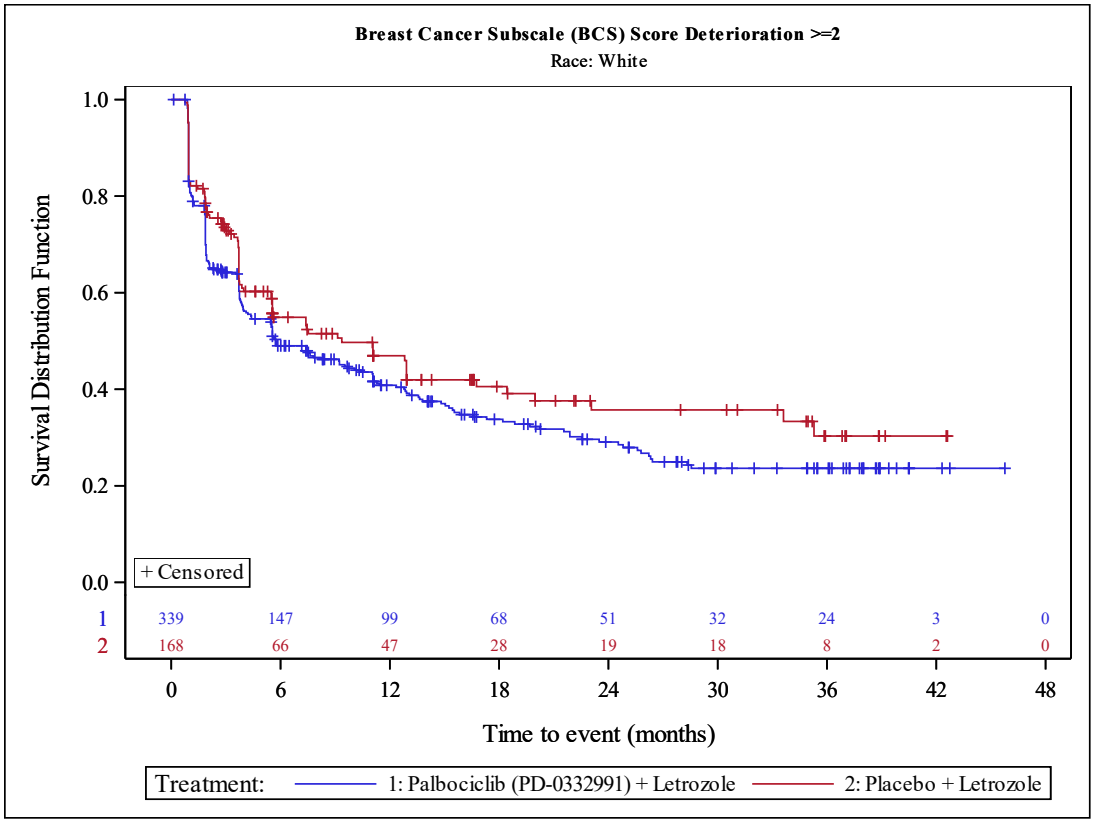
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



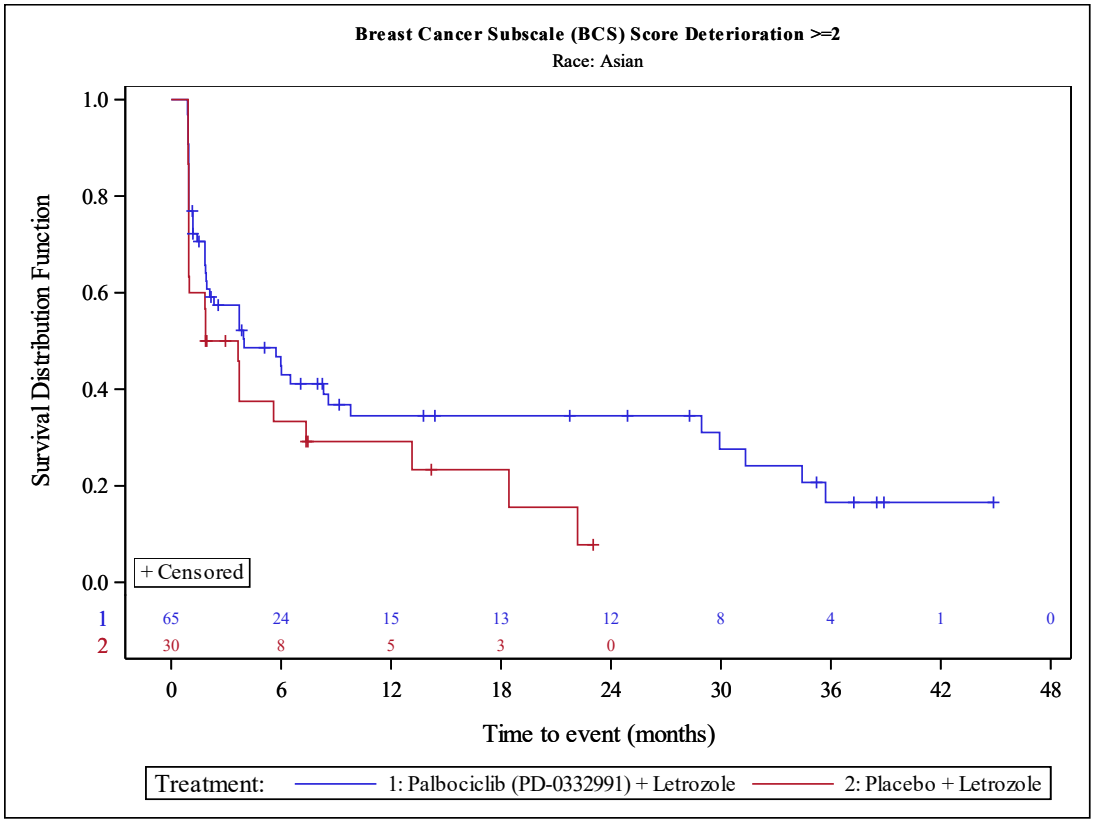
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



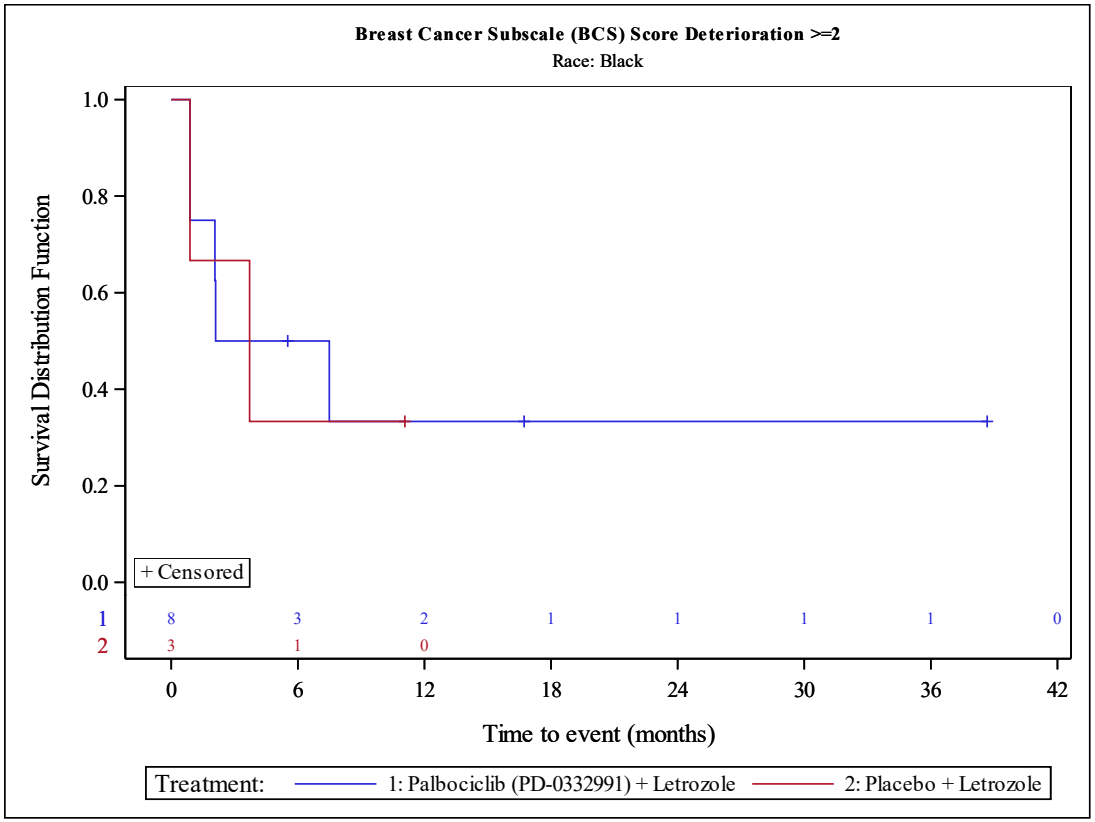
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



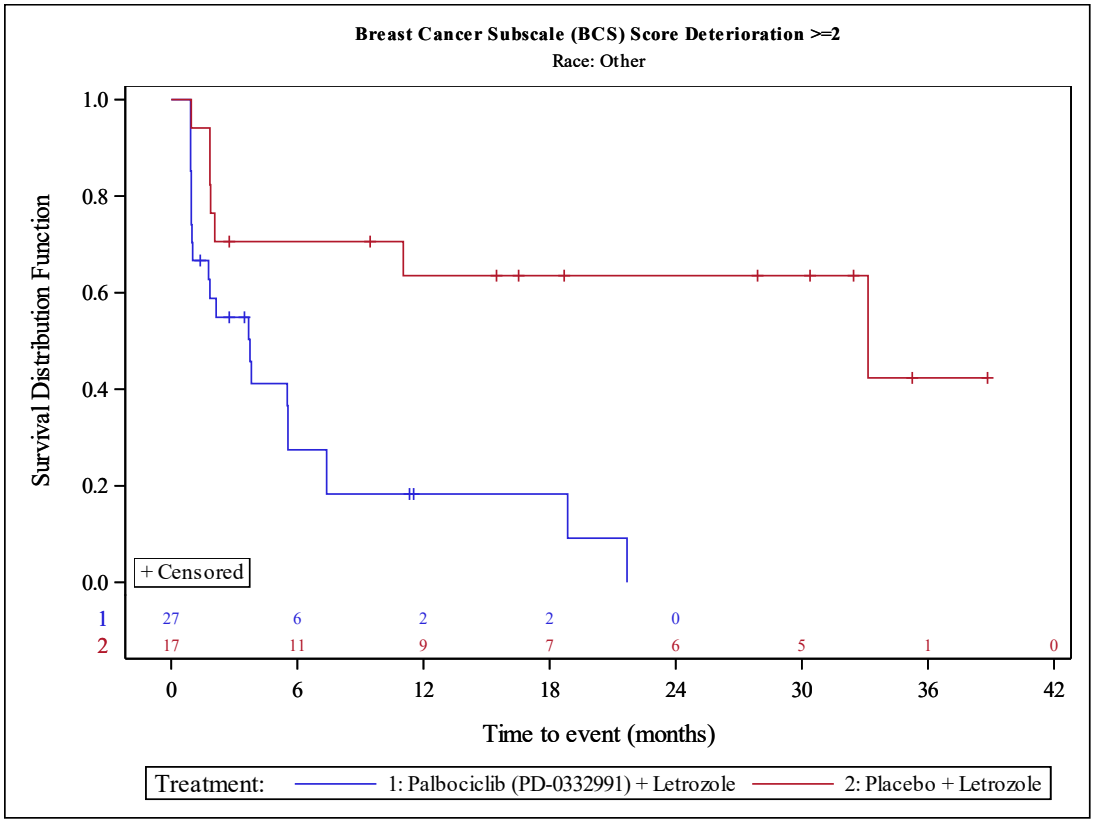
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

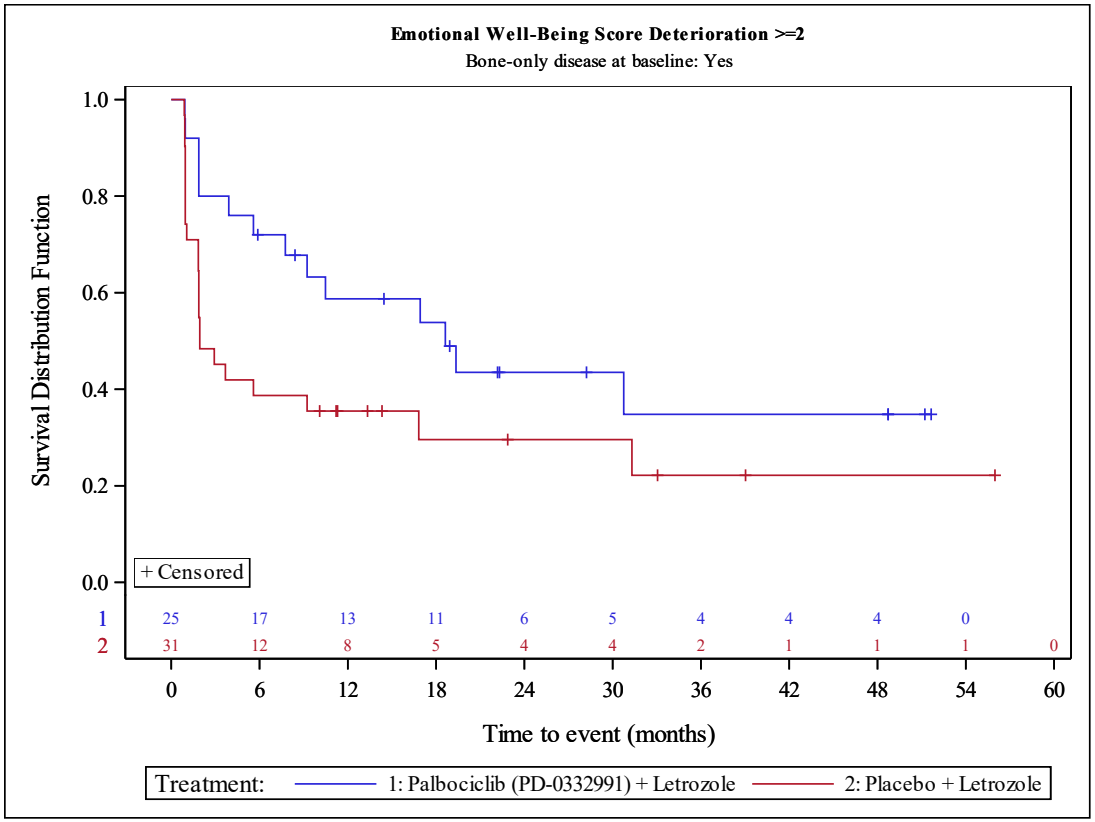
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 31-May-2017)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

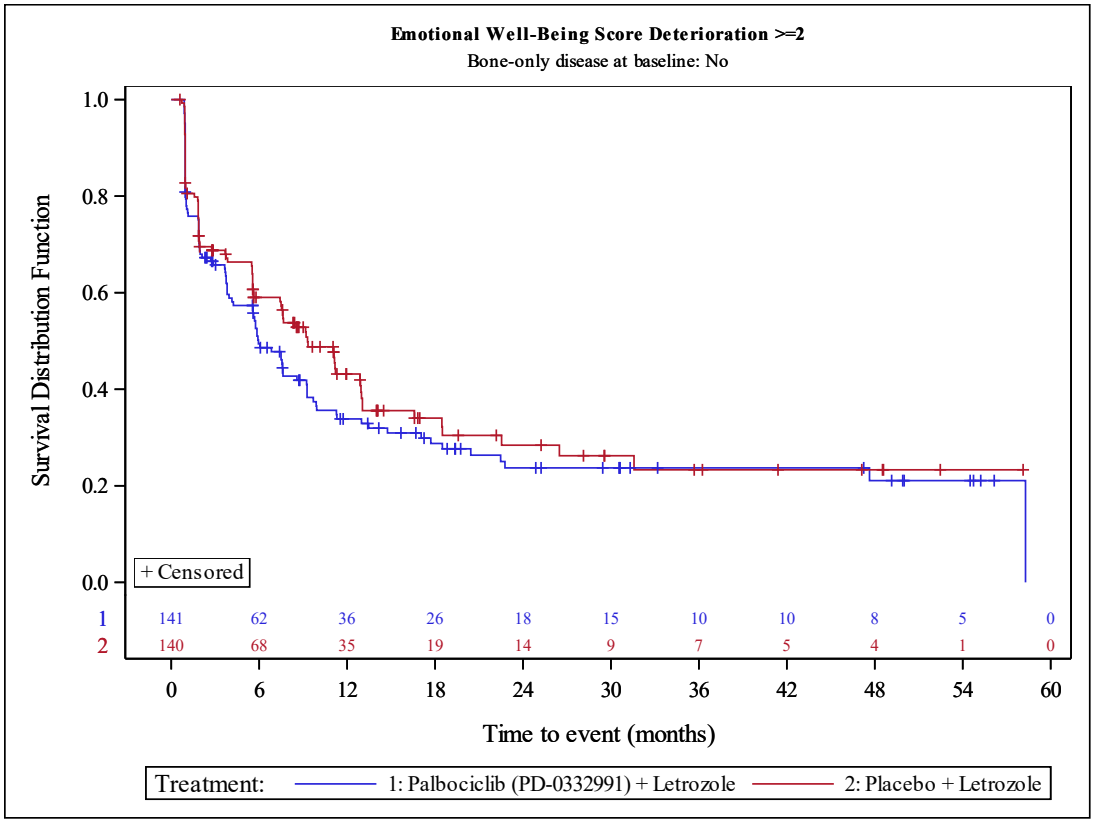
Anhang 4-G 1.16.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



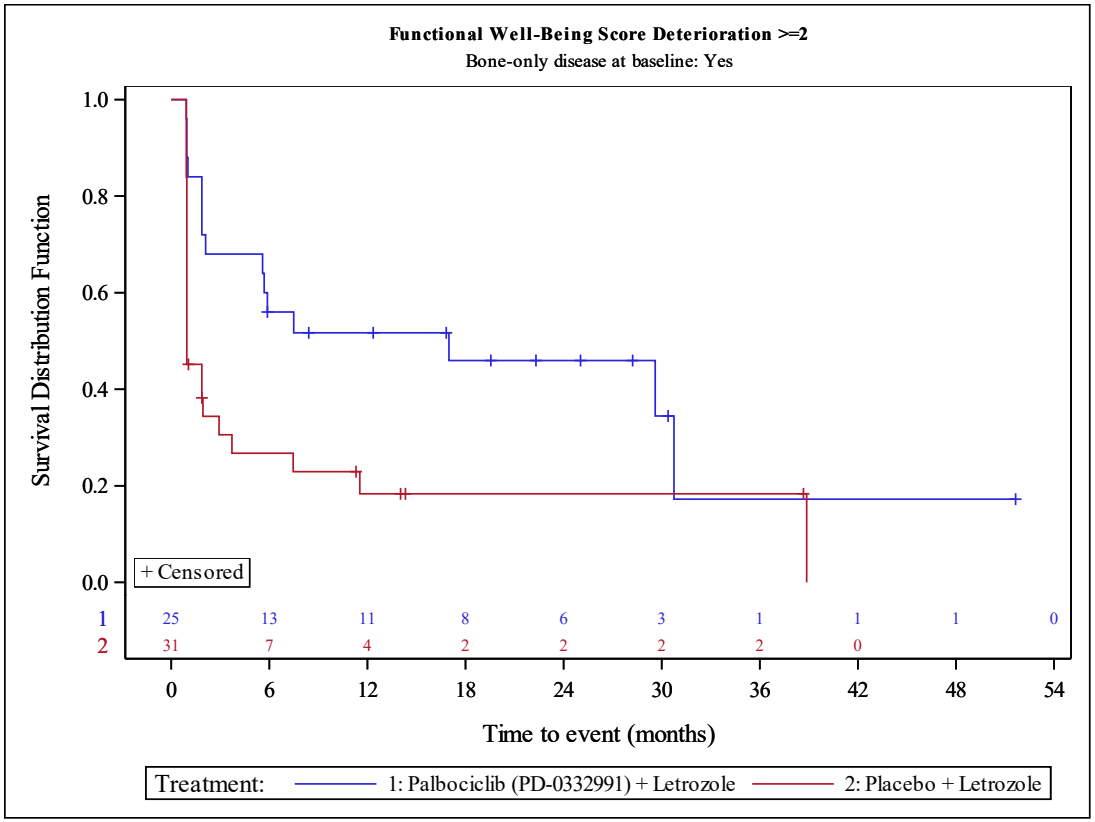
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



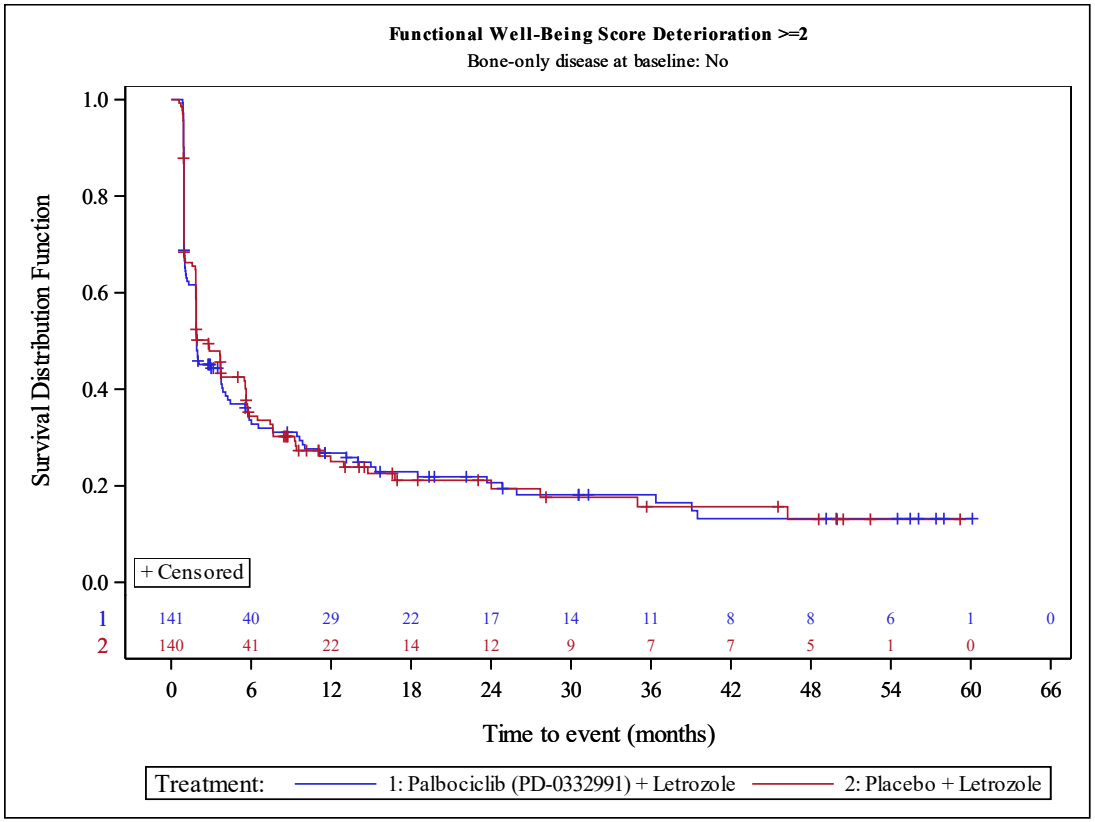
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



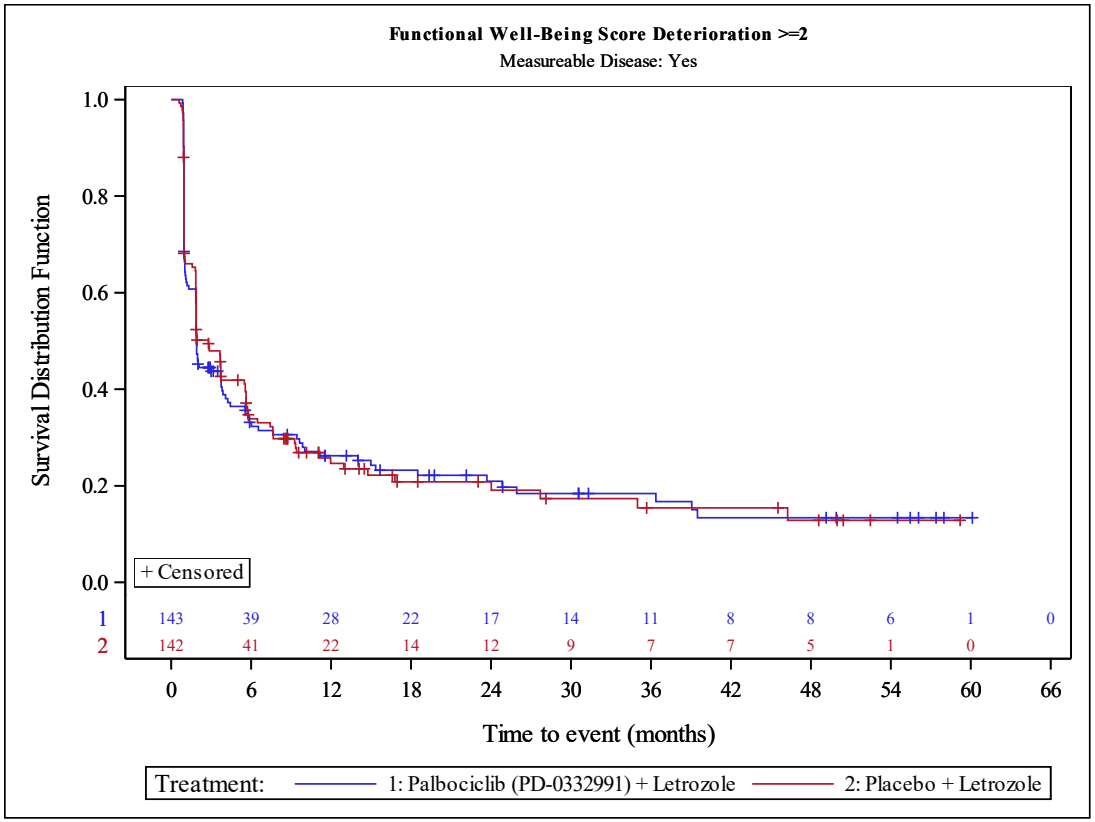
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



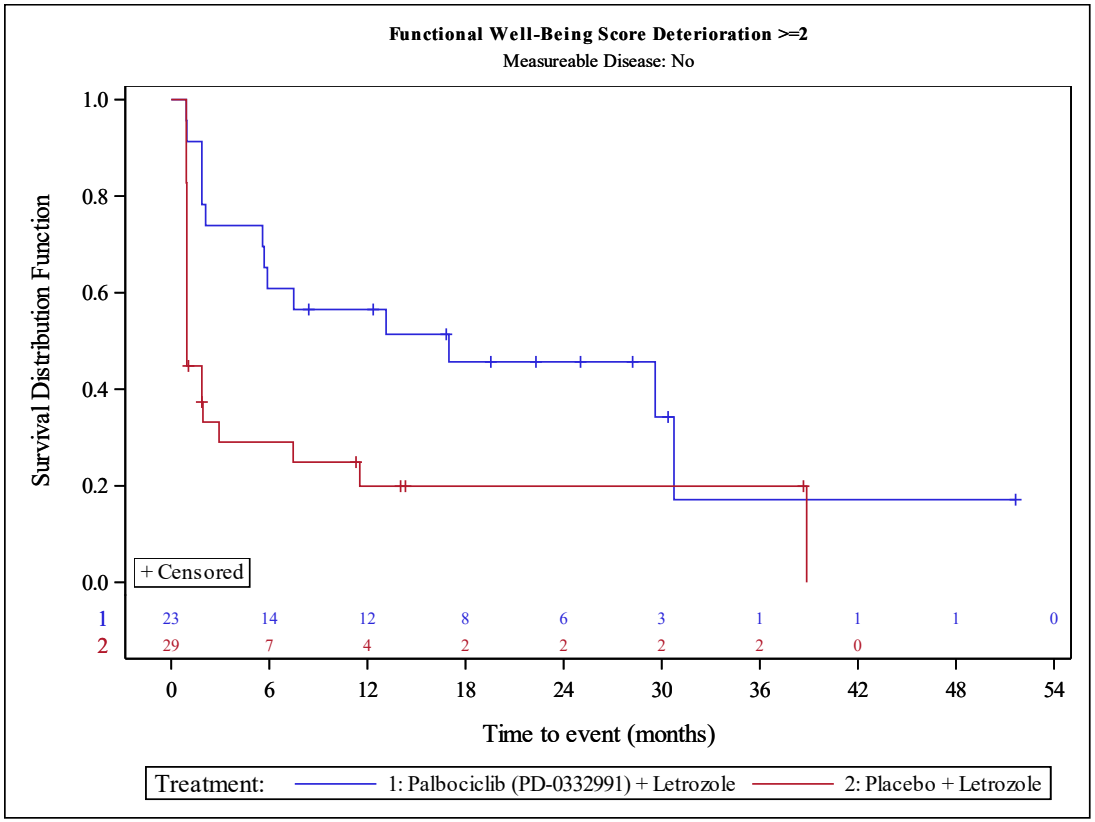
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



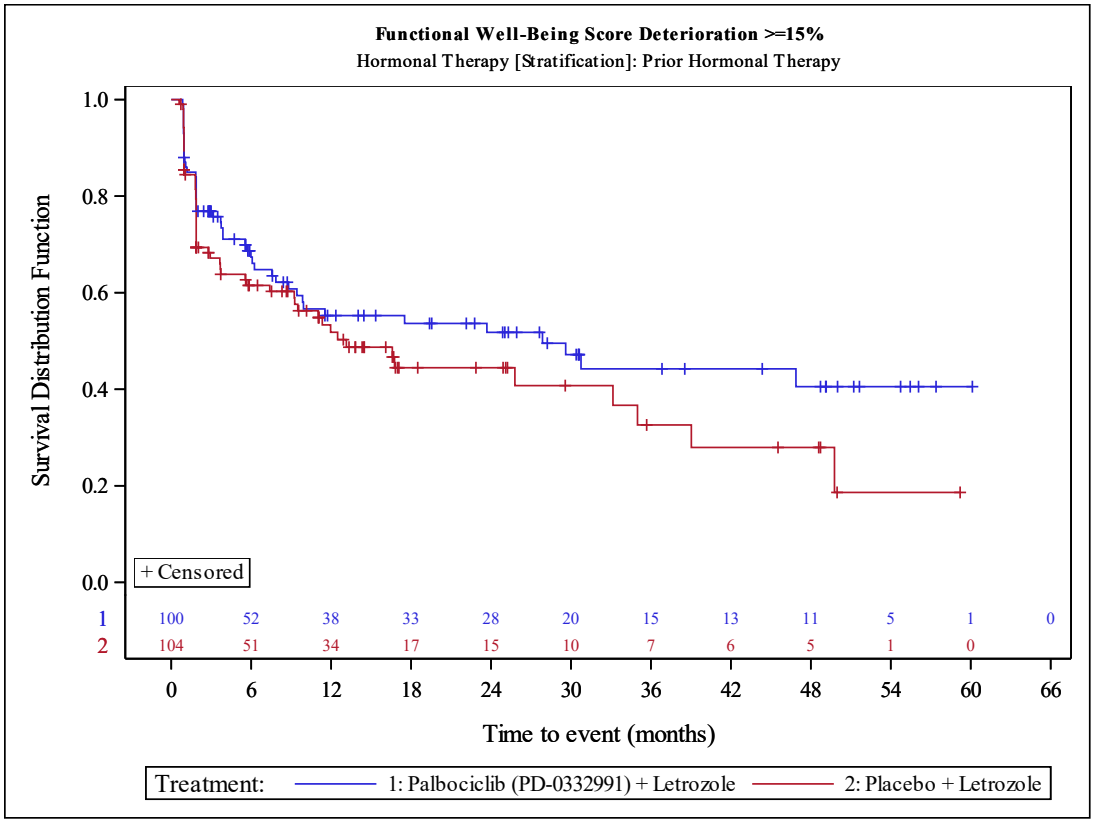
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



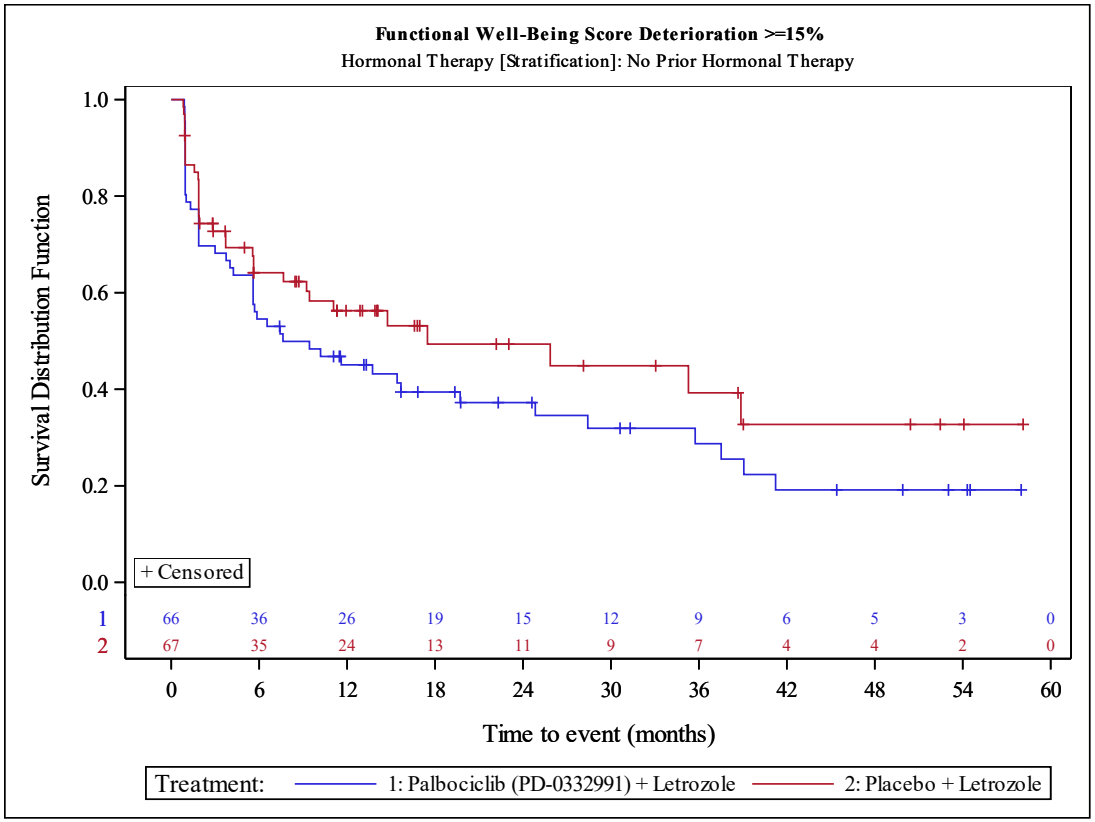
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



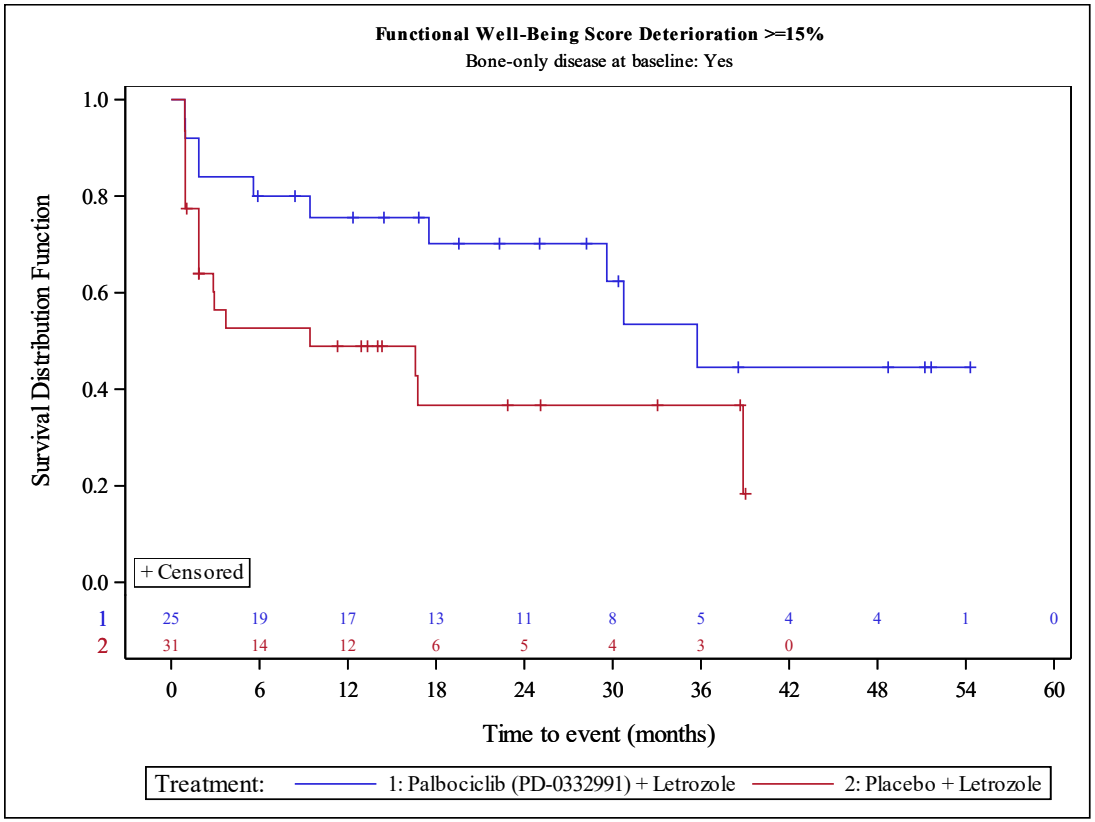
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



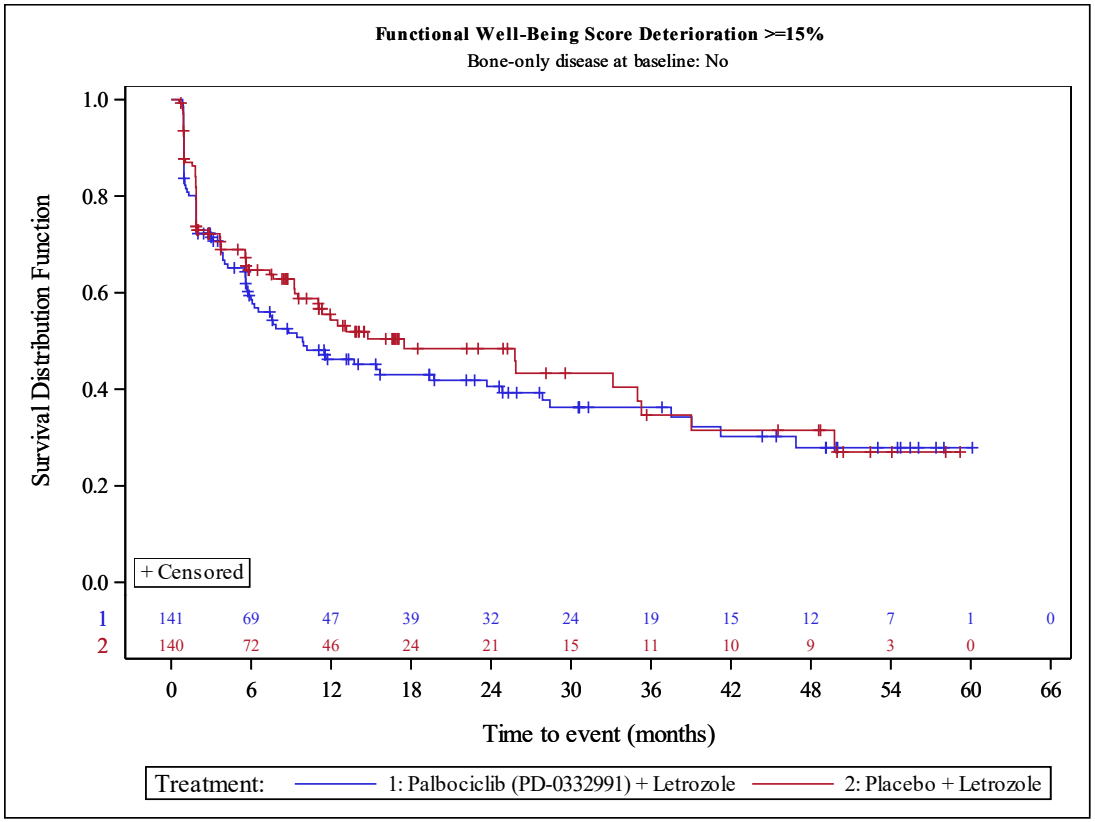
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



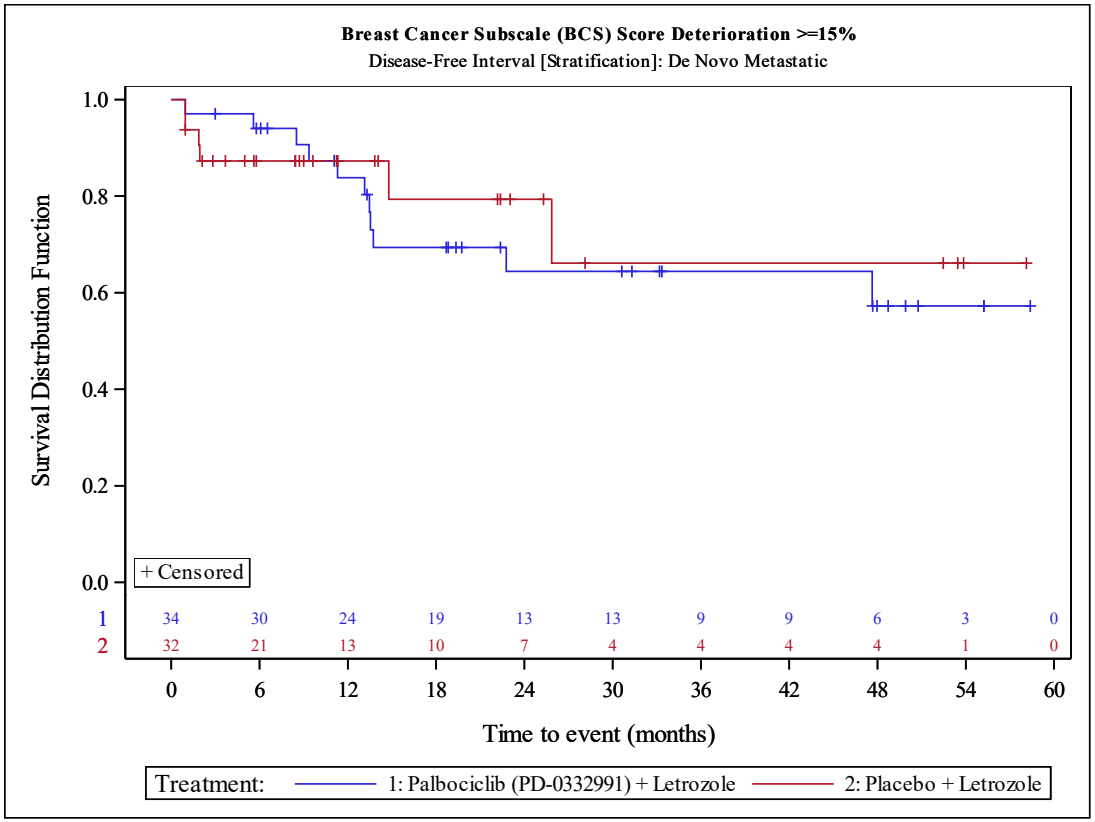
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



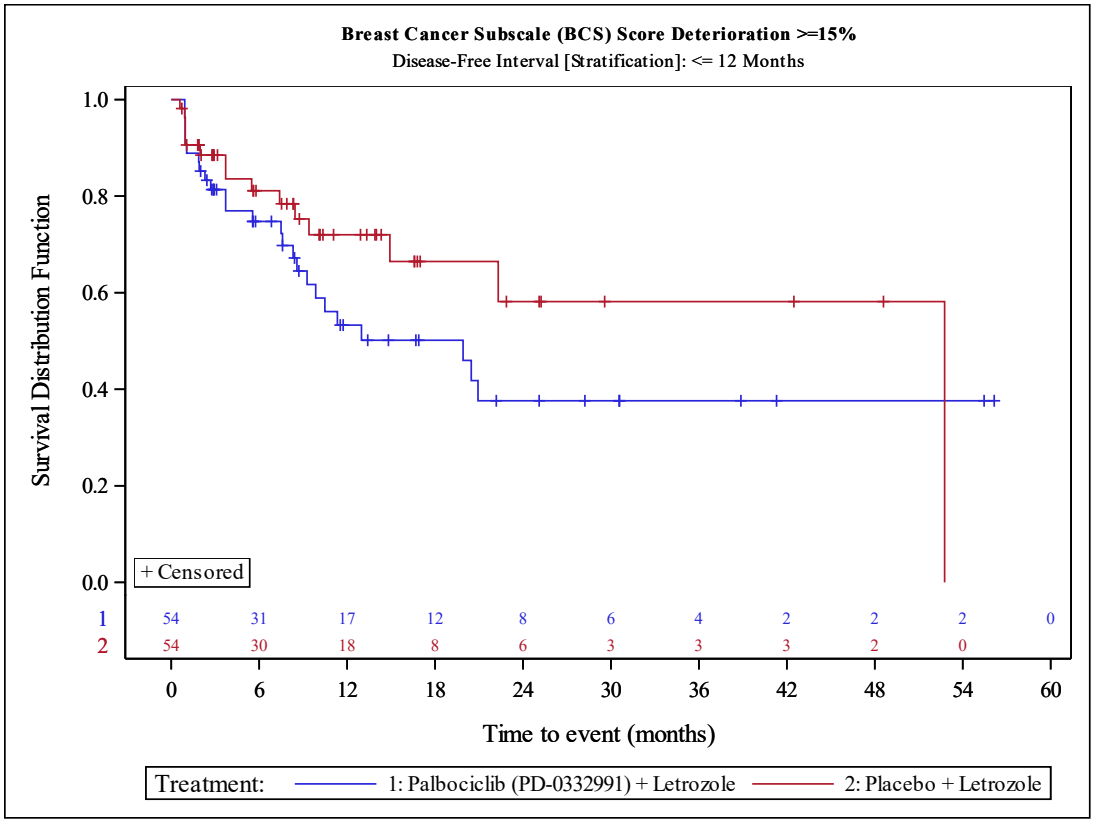
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



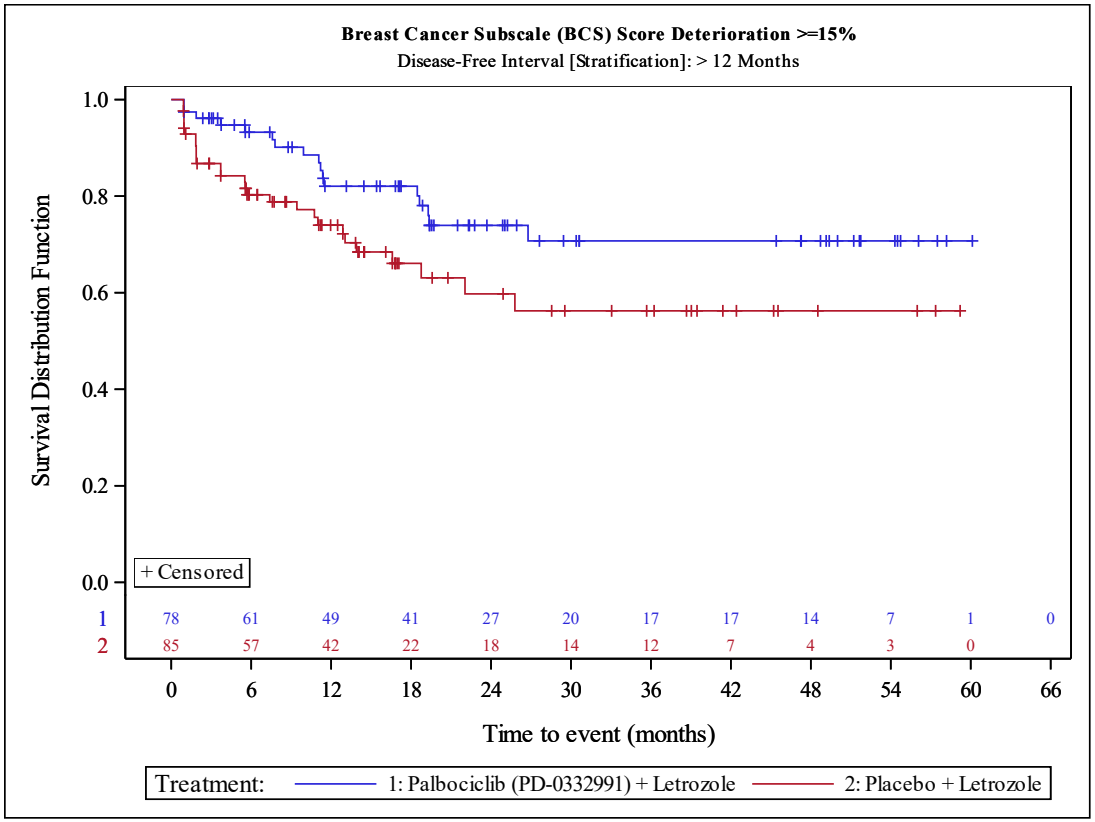
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



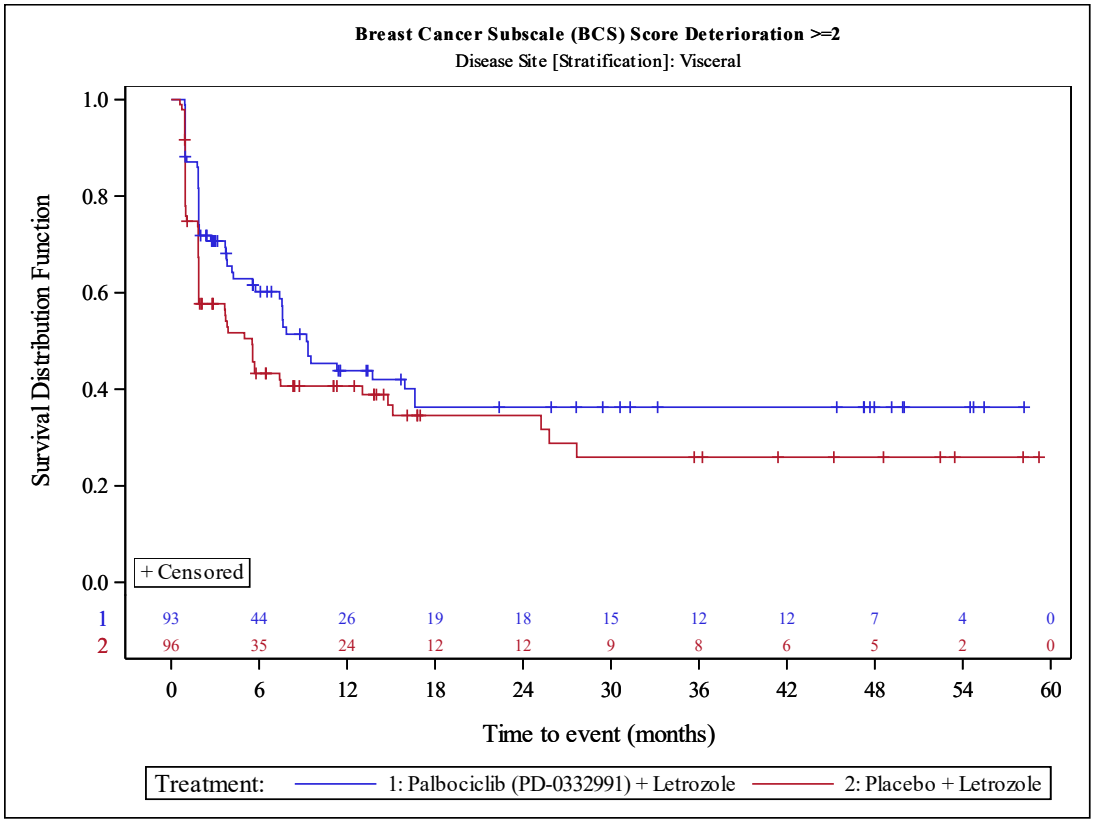
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



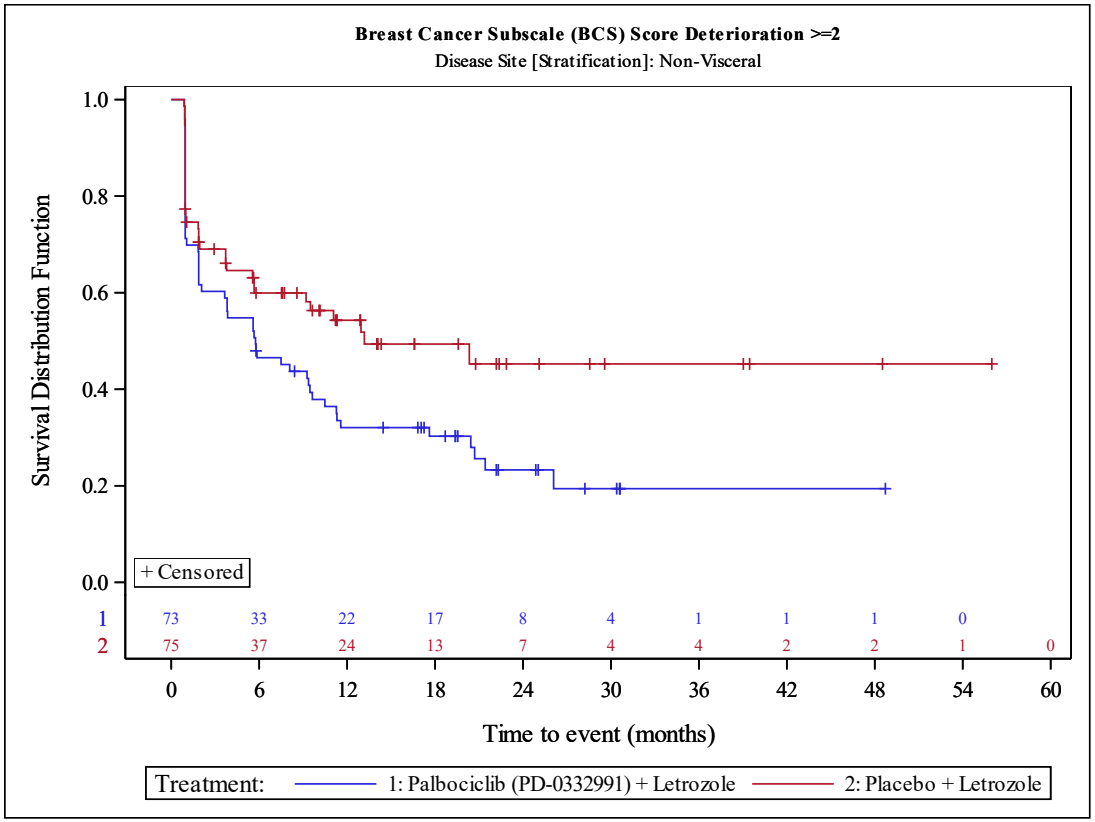
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.17: Subgruppenergebnisse Unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-G 1.17.1: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.2655
Visceral	215/ 217 (99.1)	0.4 (0.3, 0.5)	105/ 111 (94.6)	0.3 (0.2, 0.5)	1.33 (1.05, 1.69)	0.0255	
Non-Visceral	225/ 227 (99.1)	0.4 (0.3, 0.5)	109/ 111 (98.2)	0.5 (0.4, 0.6)	1.67 (1.32, 2.12)	<.0001	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8317
De Novo Metastatic	146/ 148 (98.6)	0.5 (0.4, 0.5)	72/ 74 (97.3)	0.4 (0.2, 0.8)	1.37 (1.03, 1.84)	0.0379	
<= 12 Months	89/ 89 (100.0)	0.4 (0.2, 0.5)	41/ 44 (93.2)	0.5 (0.2, 0.9)	1.61 (1.10, 2.36)	0.0142	
> 12 Months	205/ 207 (99.0)	0.3 (0.2, 0.4)	101/ 104 (97.1)	0.4 (0.2, 0.5)	1.57 (1.22, 2.01)	0.0009	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4659
Prior Hormonal Therapy	252/ 253 (99.6)	0.3 (0.2, 0.4)	121/ 127 (95.3)	0.4 (0.3, 0.5)	1.56 (1.25, 1.95)	0.0002	
No Prior Hormonal Therapy	188/ 191 (98.4)	0.5 (0.4, 0.5)	93/ 95 (97.9)	0.5 (0.3, 0.6)	1.42 (1.10, 1.84)	0.0100	
Age							0.2965
<65 years	260/ 263 (98.9)	0.4 (0.3, 0.5)	135/ 141 (95.7)	0.4 (0.2, 0.5)	1.36 (1.10, 1.68)	0.0080	
>=65 years	180/ 181 (99.4)	0.4 (0.3, 0.5)	79/ 81 (97.5)	0.5 (0.3, 0.7)	1.73 (1.31, 2.28)	0.0001	
Region							0.0655
North America	167/ 168 (99.4)	0.3 (0.2, 0.4)	98/ 99 (99.0)	0.2 (0.1, 0.3)	1.20 (0.93, 1.56)	0.1977	
Europe	209/ 212 (98.6)	0.5 (0.4, 0.5)	88/ 95 (92.6)	0.9 (0.5, 1.0)	1.76 (1.37, 2.28)	<.0001	
Asia Pacific	64/ 64 (100.0)	0.4 (0.3, 0.5)	28/ 28 (100.0)	0.5 (0.3, 0.8)	2.00 (1.22, 3.28)	0.0065	
Race							0.6198
White	340/ 344 (98.8)	0.4 (0.3, 0.5)	165/ 172 (95.9)	0.4 (0.3, 0.5)	1.43 (1.18, 1.73)	0.0004	
Asian	65/ 65 (100.0)	0.5 (0.3, 0.5)	30/ 30 (100.0)	0.4 (0.3, 0.6)	1.59 (0.99, 2.55)	0.0826	
Black	8/ 8 (100.0)	0.1 (0.0, 0.5)	3/ 3 (100.0)	0.4 (0.0, 12.5)	1.83 (0.38, 8.77)	0.4402	
Other	27/ 27 (100.0)	0.4 (0.1, 0.5)	16/ 17 (94.1)	0.3 (0.1, 1.0)	1.71 (0.86, 3.39)	0.1322	
ECOG Performance Status							0.5804
0	255/ 257 (99.2)	0.4 (0.3, 0.5)	99/ 102 (97.1)	0.4 (0.3, 0.6)	1.57 (1.24, 2.00)	0.0004	
1/2	185/ 187 (98.9)	0.4 (0.3, 0.5)	115/ 120 (95.8)	0.4 (0.3, 0.5)	1.40 (1.10, 1.78)	0.0090	
Bone-only disease at baseline							0.2017
Yes	103/ 103 (100.0)	0.4 (0.2, 0.5)	47/ 48 (97.9)	0.5 (0.3, 0.9)	2.23 (1.52, 3.27)	<.0001	
No	337/ 341 (98.8)	0.4 (0.3, 0.5)	167/ 174 (96.0)	0.4 (0.3, 0.5)	1.39 (1.15, 1.68)	0.0013	
Number of disease sites							0.2326
1	138/ 138 (100.0)	0.4 (0.3, 0.5)	64/ 66 (97.0)	0.5 (0.3, 0.9)	2.12 (1.54, 2.92)	<.0001	
2	114/ 117 (97.4)	0.3 (0.2, 0.5)	51/ 52 (98.1)	0.3 (0.2, 0.5)	1.17 (0.84, 1.63)	0.4336	
>=3	188/ 189 (99.5)	0.4 (0.3, 0.5)	99/ 104 (95.2)	0.4 (0.2, 0.5)	1.42 (1.10, 1.82)	0.0086	
Measureable Disease							0.2649
Yes	334/ 338 (98.8)	0.4 (0.3, 0.5)	164/ 171 (95.9)	0.4 (0.3, 0.5)	1.40 (1.16, 1.70)	0.0010	
No	106/ 106 (100.0)	0.4 (0.2, 0.4)	50/ 51 (98.0)	0.4 (0.2, 0.9)	2.10 (1.45, 3.05)	0.0001	
Prior Chemotherapy							0.9579
Yes	211/ 213 (99.1)	0.3 (0.2, 0.4)	104/ 109 (95.4)	0.3 (0.2, 0.5)	1.49 (1.17, 1.90)	0.0026	
No	229/ 231 (99.1)	0.4 (0.3, 0.5)	110/ 113 (97.3)	0.5 (0.3, 0.6)	1.51 (1.19, 1.91)	0.0007	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1263
Aromatase-Inhibitor	91/ 91 (100.0)	0.3 (0.1, 0.4)	45/ 45 (100.0)	0.4 (0.2, 0.5)	1.72 (1.17, 2.53)	0.0080	
Anti-estrogen	155/ 155 (100.0)	0.3 (0.2, 0.4)	69/ 75 (92.0)	0.5 (0.3, 0.9)	1.73 (1.30, 2.32)	0.0003	
Other	4/ 4 (100.0)	0.5 (0.0, 0.7)	6/ 6 (100.0)	0.1 (0.0, 0.6)	0.45 (0.11, 1.90)	0.2584	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.2: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.4278
Mainland Chinese	141/ 141 (100.0)	0.5 (NE, NE)	133/ 144 (92.4)	1.0 (0.6, 1.6)	4.10 (3.01, 5.59)	<.0001	
Other	27/ 27 (100.0)	0.5 (0.5, 0.5)	22/ 27 (81.5)	1.3 (0.4, 2.8)	4.68 (2.16, 10.16)	0.0001	
Disease Site [Stratification]							0.9251
Visceral	94/ 94 (100.0)	0.5 (NE, NE)	86/ 96 (89.6)	0.9 (0.5, 1.4)	3.76 (2.57, 5.50)	<.0001	
Non-Visceral	74/ 74 (100.0)	0.5 (NE, NE)	69/ 75 (92.0)	1.4 (1.0, 2.0)	4.63 (2.99, 7.18)	<.0001	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.9042
De Novo Metastatic	34/ 34 (100.0)	0.5 (0.5, 0.5)	31/ 32 (96.9)	1.1 (0.5, 2.0)	5.46 (2.65, 11.25)	<.0001	
<= 12 Months	55/ 55 (100.0)	0.5 (NE, NE)	48/ 54 (88.9)	1.4 (0.5, 1.7)	4.97 (2.90, 8.52)	<.0001	
> 12 Months	79/ 79 (100.0)	0.5 (NE, NE)	76/ 85 (89.4)	0.9 (0.5, 1.9)	3.45 (2.32, 5.13)	<.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9538
Prior Hormonal Therapy	101/ 101 (100.0)	0.5 (NE, NE)	93/ 104 (89.4)	1.1 (0.5, 1.6)	3.75 (2.62, 5.37)	<.0001	
No Prior Hormonal Therapy	67/ 67 (100.0)	0.5 (NE, NE)	62/ 67 (92.5)	1.0 (0.6, 2.4)	4.93 (3.03, 8.02)	<.0001	
Age							0.4606
<65 years	154/ 154 (100.0)	0.5 (NE, NE)	133/ 147 (90.5)	1.0 (0.6, 1.4)	3.97 (2.94, 5.37)	<.0001	
>=65 years	14/ 14 (100.0)	0.5 (0.4, 0.5)	22/ 24 (91.7)	2.8 (0.5, 5.5)	5.00 (1.93, 12.99)	0.0006	
ECOG Performance Status							0.7984
0	83/ 83 (100.0)	0.5 (NE, NE)	74/ 81 (91.4)	1.4 (0.9, 1.9)	4.58 (3.01, 6.98)	<.0001	
1/2	85/ 85 (100.0)	0.5 (NE, NE)	81/ 90 (90.0)	0.9 (0.5, 1.4)	3.83 (2.58, 5.70)	<.0001	
Bone-only disease at baseline							0.6033
Yes	26/ 26 (100.0)	0.5 (NE, NE)	28/ 31 (90.3)	2.0 (0.5, 2.5)	4.79 (2.33, 9.87)	<.0001	
No	142/ 142 (100.0)	0.5 (NE, NE)	127/ 140 (90.7)	0.9 (0.5, 1.4)	4.09 (2.97, 5.62)	<.0001	
Number of disease sites							0.6284
1	51/ 51 (100.0)	0.5 (NE, NE)	47/ 50 (94.0)	1.5 (0.6, 2.0)	4.85 (2.84, 8.26)	<.0001	
2	35/ 35 (100.0)	0.5 (NE, NE)	35/ 38 (92.1)	0.5 (0.5, 1.6)	2.77 (1.56, 4.90)	0.0005	
>=3	82/ 82 (100.0)	0.5 (NE, NE)	73/ 83 (88.0)	1.0 (0.7, 1.7)	4.67 (3.02, 7.21)	<.0001	
Measureable Disease							0.6201
Yes	144/ 144 (100.0)	0.5 (NE, NE)	128/ 142 (90.1)	0.9 (0.5, 1.4)	4.05 (2.95, 5.56)	<.0001	
No	24/ 24 (100.0)	0.5 (NE, NE)	27/ 29 (93.1)	2.0 (0.5, 2.5)	5.05 (2.38, 10.71)	<.0001	
Prior Chemotherapy							0.8117
Yes	125/ 125 (100.0)	0.5 (NE, NE)	116/ 129 (89.9)	1.0 (0.5, 1.6)	3.68 (2.66, 5.08)	<.0001	
No	43/ 43 (100.0)	0.5 (NE, NE)	39/ 42 (92.9)	1.4 (0.9, 2.8)	6.45 (3.33, 12.51)	<.0001	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4317
Aromatase-Inhibitor	22/ 22 (100.0)	0.5 (0.5, 0.5)	18/ 20 (90.0)	1.3 (0.1, 2.7)	3.24 (1.43, 7.31)	0.0042	
Anti-estrogen	79/ 79 (100.0)	0.5 (NE, NE)	80/ 89 (89.9)	1.0 (0.5, 1.6)	3.86 (2.61, 5.71)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.3: Ergebnisse für SUE – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.7966
Visceral	55/ 217 (25.3)	NE (50.0, NE)	17/ 111 (15.3)	NE (NE, NE)	1.41 (0.82, 2.44)	0.2113	
Non-Visceral	67/ 227 (29.5)	94.2 (63.1, NE)	21/ 111 (18.9)	77.9 (72.7, NE)	1.22 (0.74, 2.00)	0.4343	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8351
De Novo Metastatic	40/ 148 (27.0)	94.2 (46.5, NE)	15/ 74 (20.3)	85.7 (52.8, NE)	1.19 (0.65, 2.16)	0.5700	
<= 12 Months	16/ 89 (18.0)	NE (NE, NE)	5/ 44 (11.4)	NE (28.3, NE)	1.19 (0.43, 3.29)	0.7386	
> 12 Months	66/ 207 (31.9)	80.0 (46.6, NE)	18/ 104 (17.3)	NE (72.7, NE)	1.46 (0.87, 2.47)	0.1529	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.3631
Prior Hormonal Therapy	69/ 253 (27.3)	NE (66.1, NE)	17/ 127 (13.4)	NE (72.7, NE)	1.60 (0.94, 2.73)	0.0816	
No Prior Hormonal Therapy	53/ 191 (27.7)	94.2 (51.9, NE)	21/ 95 (22.1)	77.9 (52.8, NE)	1.07 (0.65, 1.79)	0.7842	
Age							0.7239
<65 years	62/ 263 (23.6)	94.2 (63.1, NE)	19/ 141 (13.5)	NE (72.7, NE)	1.31 (0.78, 2.20)	0.3108	
>=65 years	60/ 181 (33.1)	NE (43.4, NE)	19/ 81 (23.5)	77.9 (31.4, NE)	1.26 (0.75, 2.12)	0.3746	
Region							0.9609
North America	44/ 168 (26.2)	NE (43.6, NE)	17/ 99 (17.2)	NE (35.7, NE)	1.30 (0.74, 2.27)	0.3662	
Europe	58/ 212 (27.4)	NE (59.8, NE)	16/ 95 (16.8)	77.9 (72.7, NE)	1.32 (0.76, 2.31)	0.3225	
Asia Pacific	20/ 64 (31.3)	63.1 (43.4, 94.2)	5/ 28 (17.9)	NE (28.3, NE)	1.34 (0.49, 3.62)	0.5656	
Race							0.5007
White	101/ 344 (29.4)	80.0 (50.0, NE)	29/ 172 (16.9)	85.7 (72.7, NE)	1.43 (0.94, 2.16)	0.0899	
Asian	14/ 65 (21.5)	94.2 (63.1, NE)	6/ 30 (20.0)	NE (28.3, NE)	0.74 (0.28, 1.98)	0.5460	
Black	1/ 8 (12.5)	NE (5.8, NE)	1/ 3 (33.3)	20.4 (NE, NE)	0.46 (0.03, 7.42)	0.5770	
Other	6/ 27 (22.2)	NE (NE, NE)	2/ 17 (11.8)	NE (15.0, NE)	2.07 (0.42, 10.24)	0.3642	
ECOG Performance Status							0.9359
0	65/ 257 (25.3)	NE (65.5, NE)	17/ 102 (16.7)	NE (72.7, NE)	1.35 (0.79, 2.30)	0.2727	
1/2	57/ 187 (30.5)	94.2 (39.6, NE)	21/ 120 (17.5)	77.9 (52.8, NE)	1.31 (0.79, 2.18)	0.2894	
Bone-only disease at baseline							0.8523
Yes	31/ 103 (30.1)	NE (46.6, NE)	8/ 48 (16.7)	NE (30.2, NE)	1.20 (0.54, 2.63)	0.6556	
No	91/ 341 (26.7)	94.2 (63.1, NE)	30/ 174 (17.2)	85.7 (72.7, NE)	1.34 (0.88, 2.02)	0.1687	
Number of disease sites							0.0591
1	37/ 138 (26.8)	NE (46.9, NE)	12/ 66 (18.2)	72.7 (30.2, 72.7)	1.12 (0.58, 2.17)	0.7297	
2	30/ 117 (25.6)	NE (63.1, NE)	13/ 52 (25.0)	52.8 (22.7, NE)	0.71 (0.37, 1.39)	0.3195	
>=3	55/ 189 (29.1)	94.2 (45.0, NE)	13/ 104 (12.5)	NE (77.9, NE)	2.13 (1.16, 3.91)	0.0121	
Measureable Disease							0.6068
Yes	91/ 338 (26.9)	94.2 (59.8, NE)	29/ 171 (17.0)	85.7 (72.7, NE)	1.38 (0.91, 2.10)	0.1292	
No	31/ 106 (29.2)	NE (46.6, NE)	9/ 51 (17.6)	NE (30.2, NE)	1.08 (0.51, 2.29)	0.8415	
Prior Chemotherapy							0.4313
Yes	58/ 213 (27.2)	94.2 (65.5, NE)	15/ 109 (13.8)	NE (NE, NE)	1.60 (0.90, 2.83)	0.1027	
No	64/ 231 (27.7)	NE (51.9, NE)	23/ 113 (20.4)	77.9 (52.8, NE)	1.15 (0.71, 1.85)	0.5795	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2890
Aromatase-Inhibitor	36/ 91 (39.6)	46.6 (24.6, NE)	5/ 45 (11.1)	72.7 (22.7, NE)	2.95 (1.16, 7.54)	0.0177	
Anti-estrogen	32/ 155 (20.6)	NE (80.0, NE)	10/ 75 (13.3)	NE (NE, NE)	1.20 (0.58, 2.45)	0.6222	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (10.4, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.4: Ergebnisse für SUE – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=168)		Placebo + Letrozole (N=171)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.3454
Mainland Chinese	21/ 141 (14.9)	NE (NE, NE)	11/ 144 (7.6)	NE (NE, NE)	1.80 (0.87, 3.75)	0.1102	
Other	5/ 27 (18.5)	NE (38.9, NE)	5/ 27 (18.5)	NE (41.5, NE)	0.87 (0.25, 3.01)	0.8242	
Disease Site [Stratification]							0.1688
Visceral	17/ 94 (18.1)	NE (54.0, NE)	7/ 96 (7.3)	NE (NE, NE)	2.25 (0.93, 5.45)	0.0643	
Non-Visceral	9/ 74 (12.2)	NE (NE, NE)	9/ 75 (12.0)	NE (NE, NE)	0.92 (0.36, 2.33)	0.8616	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2438
De Novo Metastatic	8/ 34 (23.5)	NE (53.4, NE)	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)	1.62 (0.48, 5.46)	0.4294	
<= 12 Months	7/ 55 (12.7)	NE (54.0, NE)	8/ 54 (14.8)	NE (29.4, NE)	0.73 (0.26, 2.05)	0.5494	
> 12 Months	11/ 79 (13.9)	NE (NE, NE)	4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)	2.93 (0.93, 9.22)	0.0535	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0502
Prior Hormonal Therapy	11/ 101 (10.9)	NE (NE, NE)	12/ 104 (11.5)	NE (NE, NE)	0.90 (0.40, 2.04)	0.7953	
No Prior Hormonal Therapy	15/ 67 (22.4)	NE (53.4, NE)	4/ 67 (6.0)	NE (NE, NE)	3.60 (1.19, 10.86)	0.0152	
Age							0.6639
<65 years	22/ 154 (14.3)	NE (NE, NE)	12/ 147 (8.2)	NE (NE, NE)	1.58 (0.78, 3.20)	0.2012	
>=65 years	4/ 14 (28.6)	53.4 (29.1, 53.4)	4/ 24 (16.7)	NE (29.4, NE)	2.27 (0.56, 9.26)	0.2407	
ECOG Performance Status							0.0936
0	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)	8/ 81 (9.9)	NE (NE, NE)	0.75 (0.27, 2.08)	0.5788	
1/2	19/ 85 (22.4)	NE (53.4, NE)	8/ 90 (8.9)	NE (NE, NE)	2.39 (1.04, 5.47)	0.0335	
Bone-only disease at baseline							0.3641
Yes	1/ 26 (3.8)	NE (NE, NE)	2/ 31 (6.5)	NE (NE, NE)	0.55 (0.05, 6.10)	0.6230	
No	25/ 142 (17.6)	NE (54.0, NE)	14/ 140 (10.0)	NE (NE, NE)	1.63 (0.85, 3.15)	0.1382	
Number of disease sites							0.2805
1	2/ 51 (3.9)	NE (54.0, NE)	3/ 50 (6.0)	NE (NE, NE)	0.59 (0.10, 3.57)	0.5649	
2	6/ 35 (17.1)	NE (38.9, NE)	6/ 38 (15.8)	NE (41.5, NE)	1.06 (0.34, 3.31)	0.9138	
>=3	18/ 82 (22.0)	NE (53.4, NE)	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)	2.46 (1.03, 5.91)	0.0370	
Measureable Disease							0.9883
Yes	26/ 144 (18.1)	NE (54.0, NE)	14/ 142 (9.9)	NE (NE, NE)	1.71 (0.89, 3.29)	0.1014	
No	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							0.6338
Yes	17/ 125 (13.6)	NE (NE, NE)	12/ 129 (9.3)	NE (NE, NE)	1.38 (0.66, 2.89)	0.3971	
No	9/ 43 (20.9)	NE (53.4, NE)	4/ 42 (9.5)	NE (NE, NE)	1.89 (0.58, 6.21)	0.2834	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5270
Aromatase-Inhibitor	4/ 22 (18.2)	NE (38.9, NE)	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	1.61 (0.29, 8.94)	0.5827	
Anti-estrogen	7/ 79 (8.9)	NE (NE, NE)	10/ 89 (11.2)	NE (NE, NE)	0.78 (0.30, 2.05)	0.6160	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.5: Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.2006
Visceral	177/ 217 (81.6)	1.3 (1.0, 1.9)	38/ 111 (34.2)	31.4 (19.6, NE)	4.02 (2.83, 5.73)	<.0001	
Non-Visceral	192/ 227 (84.6)	1.0 (1.0, 1.4)	31/ 111 (27.9)	85.6 (39.0, NE)	5.42 (3.70, 7.95)	<.0001	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8099
De Novo Metastatic	119/ 148 (80.4)	1.4 (1.0, 2.8)	24/ 74 (32.4)	85.6 (26.7, NE)	4.50 (2.89, 7.01)	<.0001	
<= 12 Months	75/ 89 (84.3)	1.0 (0.8, 1.4)	11/ 44 (25.0)	NE (15.7, NE)	6.08 (3.21, 11.50)	<.0001	
> 12 Months	175/ 207 (84.5)	1.1 (1.0, 1.9)	34/ 104 (32.7)	67.4 (31.4, NE)	4.59 (3.17, 6.65)	<.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5905
Prior Hormonal Therapy	213/ 253 (84.2)	1.0 (1.0, 1.4)	41/ 127 (32.3)	39.6 (22.1, NE)	4.41 (3.15, 6.18)	<.0001	
No Prior Hormonal Therapy	156/ 191 (81.7)	1.4 (1.0, 2.8)	28/ 95 (29.5)	85.6 (29.4, NE)	5.34 (3.53, 8.06)	<.0001	
Age							0.5889
<65 years	211/ 263 (80.2)	1.1 (1.0, 1.9)	43/ 141 (30.5)	67.4 (39.6, NE)	4.34 (3.12, 6.03)	<.0001	
>=65 years	158/ 181 (87.3)	1.0 (1.0, 1.4)	26/ 81 (32.1)	38.5 (26.7, NE)	5.33 (3.51, 8.10)	<.0001	
Region							0.1375
North America	140/ 168 (83.3)	1.0 (0.9, 1.8)	34/ 99 (34.3)	33.7 (20.2, NE)	4.11 (2.82, 5.99)	<.0001	
Europe	169/ 212 (79.7)	1.9 (1.4, 4.6)	27/ 95 (28.4)	67.4 (39.6, NE)	4.74 (3.15, 7.13)	<.0001	
Asia Pacific	60/ 64 (93.8)	0.5 (0.5, 0.9)	8/ 28 (28.6)	NE (29.4, NE)	8.08 (3.79, 17.22)	<.0001	
Race							0.0672
White	280/ 344 (81.4)	1.4 (1.0, 2.8)	57/ 172 (33.1)	39.6 (29.4, NE)	4.04 (3.04, 5.39)	<.0001	
Asian	61/ 65 (93.8)	0.5 (0.5, 0.9)	8/ 30 (26.7)	NE (16.5, NE)	8.91 (4.19, 18.97)	<.0001	
Black	6/ 8 (75.0)	0.9 (0.4, NE)	1/ 3 (33.3)	20.4 (NE, NE)	4.26 (0.50, 36.52)	0.1538	
Other	22/ 27 (81.5)	1.8 (0.5, 7.4)	3/ 17 (17.6)	NE (19.6, NE)	8.92 (2.62, 30.42)	<.0001	
ECOG Performance Status							0.0557
0	211/ 257 (82.1)	1.0 (1.0, 1.4)	25/ 102 (24.5)	NE (39.6, NE)	6.18 (4.07, 9.38)	<.0001	
1/2	158/ 187 (84.5)	1.0 (1.0, 1.9)	44/ 120 (36.7)	29.4 (19.6, 85.6)	3.96 (2.82, 5.57)	<.0001	
Bone-only disease at baseline							0.5618
Yes	87/ 103 (84.5)	1.0 (0.9, 2.8)	13/ 48 (27.1)	NE (29.4, NE)	5.32 (2.96, 9.56)	<.0001	
No	282/ 341 (82.7)	1.0 (1.0, 1.7)	56/ 174 (32.2)	39.0 (26.7, NE)	4.54 (3.40, 6.06)	<.0001	
Number of disease sites							0.1406
1	115/ 138 (83.3)	1.0 (1.0, 2.7)	15/ 66 (22.7)	NE (39.6, NE)	6.70 (3.90, 11.50)	<.0001	
2	99/ 117 (84.6)	1.0 (0.9, 1.4)	22/ 52 (42.3)	31.4 (15.7, NE)	3.41 (2.14, 5.43)	<.0001	
>=3	155/ 189 (82.0)	1.3 (1.0, 1.9)	32/ 104 (30.8)	67.4 (22.1, NE)	4.77 (3.23, 7.04)	<.0001	
Measureable Disease							0.9851
Yes	279/ 338 (82.5)	1.0 (1.0, 1.7)	53/ 171 (31.0)	67.4 (26.7, NE)	4.71 (3.50, 6.33)	<.0001	
No	90/ 106 (84.9)	1.0 (0.9, 2.7)	16/ 51 (31.4)	NE (29.4, NE)	4.61 (2.70, 7.87)	<.0001	
Prior Chemotherapy							0.3973
Yes	183/ 213 (85.9)	1.0 (1.0, 1.4)	38/ 109 (34.9)	39.0 (22.1, NE)	4.23 (2.98, 6.02)	<.0001	
No	186/ 231 (80.5)	1.4 (1.0, 2.1)	31/ 113 (27.4)	85.6 (31.4, NE)	5.22 (3.56, 7.65)	<.0001	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6977
Aromatase-Inhibitor	79/ 91 (86.8)	1.4 (1.0, 3.5)	16/ 45 (35.6)	39.6 (14.2, NE)	4.11 (2.39, 7.06)	<.0001	
Anti-estrogen	129/ 155 (83.2)	1.0 (0.9, 1.4)	24/ 75 (32.0)	67.4 (20.8, 67.4)	4.41 (2.84, 6.83)	<.0001	
Other	4/ 4 (100.0)	0.8 (0.5, 36.4)	1/ 6 (16.7)	NE (10.4, NE)	6.99 (0.71, 68.33)	0.0535	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.6: Ergebnisse für Schwere UE – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.3382
Mainland Chinese	127/ 141 (90.1)	0.6 (0.5, 0.7)	30/ 144 (20.8)	NE (52.5, NE)	11.67 (7.65, 17.79)	<.0001	
Other	26/ 27 (96.3)	0.7 (0.5, 0.9)	8/ 27 (29.6)	NE (7.7, NE)	9.55 (4.07, 22.44)	<.0001	
Disease Site [Stratification]							0.7599
Visceral	86/ 94 (91.5)	0.6 (0.5, 0.7)	21/ 96 (21.9)	NE (41.5, NE)	12.26 (7.26, 20.69)	<.0001	
Non-Visceral	67/ 74 (90.5)	0.7 (0.5, 0.7)	17/ 75 (22.7)	NE (NE, NE)	10.28 (5.94, 17.76)	<.0001	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8376
De Novo Metastatic	33/ 34 (97.1)	0.5 (0.5, 0.7)	9/ 32 (28.1)	NE (10.9, NE)	9.79 (4.56, 21.00)	<.0001	
<= 12 Months	49/ 55 (89.1)	0.6 (0.5, 0.7)	13/ 54 (24.1)	52.5 (37.7, NE)	11.52 (5.82, 22.80)	<.0001	
> 12 Months	71/ 79 (89.9)	0.7 (0.5, 0.7)	16/ 85 (18.8)	NE (41.5, NE)	12.06 (6.83, 21.29)	<.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6634
Prior Hormonal Therapy	92/ 101 (91.1)	0.7 (0.5, 0.7)	24/ 104 (23.1)	52.5 (37.7, NE)	11.34 (6.97, 18.47)	<.0001	
No Prior Hormonal Therapy	61/ 67 (91.0)	0.5 (0.5, 0.7)	14/ 67 (20.9)	NE (NE, NE)	10.96 (6.03, 19.90)	<.0001	
Age							0.6671
<65 years	142/ 154 (92.2)	0.6 (0.5, 0.7)	32/ 147 (21.8)	NE (52.5, NE)	11.54 (7.69, 17.32)	<.0001	
>=65 years	11/ 14 (78.6)	0.7 (0.5, 4.6)	6/ 24 (25.0)	NE (20.4, NE)	9.44 (3.15, 28.32)	<.0001	
ECOG Performance Status							0.5488
0	75/ 83 (90.4)	0.6 (0.5, 0.7)	16/ 81 (19.8)	NE (41.5, NE)	12.92 (7.19, 23.25)	<.0001	
1/2	78/ 85 (91.8)	0.7 (0.5, 0.7)	22/ 90 (24.4)	52.5 (24.2, NE)	10.49 (6.37, 17.28)	<.0001	
Bone-only disease at baseline							0.3291
Yes	22/ 26 (84.6)	0.7 (0.5, 5.6)	7/ 31 (22.6)	NE (21.3, NE)	6.88 (2.92, 16.24)	<.0001	
No	131/ 142 (92.3)	0.6 (0.5, 0.7)	31/ 140 (22.1)	NE (52.5, NE)	12.74 (8.34, 19.46)	<.0001	
Number of disease sites							0.2312
1	46/ 51 (90.2)	0.7 (0.5, 0.7)	11/ 50 (22.0)	52.5 (37.7, NE)	11.54 (5.58, 23.85)	<.0001	
2	30/ 35 (85.7)	0.7 (0.5, 1.0)	11/ 38 (28.9)	NE (17.7, NE)	7.62 (3.65, 15.90)	<.0001	
>=3	77/ 82 (93.9)	0.5 (0.5, 0.7)	16/ 83 (19.3)	NE (NE, NE)	13.87 (7.92, 24.28)	<.0001	
Measureable Disease							0.2252
Yes	133/ 144 (92.4)	0.6 (0.5, 0.7)	31/ 142 (21.8)	NE (52.5, NE)	12.99 (8.51, 19.82)	<.0001	
No	20/ 24 (83.3)	0.7 (0.5, 17.1)	7/ 29 (24.1)	NE (19.9, NE)	6.19 (2.60, 14.74)	<.0001	
Prior Chemotherapy							0.7463
Yes	114/ 125 (91.2)	0.7 (0.5, 0.7)	28/ 129 (21.7)	NE (41.5, NE)	12.21 (7.82, 19.08)	<.0001	
No	39/ 43 (90.7)	0.7 (0.5, 0.7)	10/ 42 (23.8)	NE (21.9, NE)	9.52 (4.66, 19.45)	<.0001	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9493
Aromatase-Inhibitor	20/ 22 (90.9)	0.7 (0.5, 0.7)	4/ 20 (20.0)	NE (10.4, NE)	11.08 (3.71, 33.11)	<.0001	
Anti-estrogen	72/ 79 (91.1)	0.6 (0.5, 0.7)	20/ 89 (22.5)	52.5 (37.7, NE)	12.01 (6.97, 20.71)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.7: Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.3324
Visceral	211/ 217 (97.2)	0.4 (0.3, 0.5)	105/ 111 (94.6)	0.3 (0.2, 0.5)	1.21 (0.96, 1.54)	0.1220	
Non-Visceral	225/ 227 (99.1)	0.4 (0.3, 0.5)	109/ 111 (98.2)	0.5 (0.4, 0.6)	1.50 (1.19, 1.90)	0.0008	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.7275
De Novo Metastatic	145/ 148 (98.0)	0.5 (0.4, 0.5)	72/ 74 (97.3)	0.4 (0.2, 0.8)	1.24 (0.93, 1.66)	0.1431	
<= 12 Months	88/ 89 (98.9)	0.4 (0.2, 0.5)	41/ 44 (93.2)	0.5 (0.2, 0.9)	1.36 (0.94, 1.98)	0.1031	
> 12 Months	203/ 207 (98.1)	0.3 (0.2, 0.4)	101/ 104 (97.1)	0.4 (0.3, 0.5)	1.45 (1.14, 1.86)	0.0040	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4574
Prior Hormonal Therapy	249/ 253 (98.4)	0.3 (0.2, 0.4)	121/ 127 (95.3)	0.4 (0.3, 0.5)	1.41 (1.13, 1.76)	0.0029	
No Prior Hormonal Therapy	187/ 191 (97.9)	0.5 (0.4, 0.5)	93/ 95 (97.9)	0.5 (0.3, 0.6)	1.29 (1.00, 1.66)	0.0573	
Age							0.3589
<65 years	259/ 263 (98.5)	0.4 (0.3, 0.5)	135/ 141 (95.7)	0.4 (0.2, 0.5)	1.26 (1.02, 1.55)	0.0384	
>=65 years	177/ 181 (97.8)	0.4 (0.3, 0.5)	79/ 81 (97.5)	0.5 (0.3, 0.7)	1.50 (1.15, 1.97)	0.0037	
Region							0.0615
North America	167/ 168 (99.4)	0.3 (0.2, 0.4)	98/ 99 (99.0)	0.2 (0.1, 0.3)	1.10 (0.85, 1.42)	0.4661	
Europe	208/ 212 (98.1)	0.5 (0.4, 0.5)	88/ 95 (92.6)	0.9 (0.5, 1.3)	1.63 (1.27, 2.10)	0.0002	
Asia Pacific	61/ 64 (95.3)	0.4 (0.3, 0.5)	28/ 28 (100.0)	0.5 (0.3, 0.8)	1.45 (0.90, 2.32)	0.1303	
Race							0.4386
White	339/ 344 (98.5)	0.4 (0.3, 0.5)	165/ 172 (95.9)	0.4 (0.3, 0.5)	1.32 (1.09, 1.59)	0.0049	
Asian	62/ 65 (95.4)	0.5 (0.3, 0.5)	30/ 30 (100.0)	0.4 (0.3, 0.6)	1.17 (0.74, 1.85)	0.5050	
Black	8/ 8 (100.0)	0.1 (0.0, 0.5)	3/ 3 (100.0)	0.4 (0.0, 12.5)	1.83 (0.38, 8.77)	0.4402	
Other	27/ 27 (100.0)	0.4 (0.1, 0.5)	16/ 17 (94.1)	0.4 (0.1, 2.8)	1.96 (0.97, 3.99)	0.0596	
ECOG Performance Status							0.7118
0	253/ 257 (98.4)	0.4 (0.3, 0.5)	99/ 102 (97.1)	0.4 (0.3, 0.6)	1.40 (1.10, 1.77)	0.0068	
1/2	183/ 187 (97.9)	0.4 (0.3, 0.5)	115/ 120 (95.8)	0.4 (0.3, 0.5)	1.29 (1.02, 1.63)	0.0409	
Bone-only disease at baseline							0.1985
Yes	103/ 103 (100.0)	0.4 (0.2, 0.5)	47/ 48 (97.9)	0.5 (0.3, 0.9)	1.91 (1.32, 2.76)	0.0006	
No	333/ 341 (97.7)	0.4 (0.3, 0.5)	167/ 174 (96.0)	0.4 (0.3, 0.5)	1.26 (1.04, 1.52)	0.0197	
Number of disease sites							0.2673
1	138/ 138 (100.0)	0.4 (0.3, 0.5)	64/ 66 (97.0)	0.5 (0.3, 0.9)	1.81 (1.32, 2.47)	0.0002	
2	113/ 117 (96.6)	0.3 (0.3, 0.5)	51/ 52 (98.1)	0.3 (0.2, 0.5)	1.08 (0.78, 1.51)	0.6872	
>=3	185/ 189 (97.9)	0.5 (0.3, 0.5)	99/ 104 (95.2)	0.4 (0.2, 0.5)	1.28 (1.00, 1.65)	0.0520	
Measureable Disease							0.2556
Yes	330/ 338 (97.6)	0.4 (0.3, 0.5)	164/ 171 (95.9)	0.4 (0.3, 0.5)	1.27 (1.05, 1.53)	0.0162	
No	106/ 106 (100.0)	0.4 (0.2, 0.5)	50/ 51 (98.0)	0.4 (0.2, 0.9)	1.82 (1.27, 2.60)	0.0012	
Prior Chemotherapy							0.6914
Yes	209/ 213 (98.1)	0.3 (0.2, 0.4)	104/ 109 (95.4)	0.3 (0.2, 0.5)	1.39 (1.09, 1.76)	0.0107	
No	227/ 231 (98.3)	0.5 (0.4, 0.5)	110/ 113 (97.3)	0.5 (0.3, 0.6)	1.34 (1.06, 1.69)	0.0147	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2334
Aromatase-Inhibitor	90/ 91 (98.9)	0.3 (0.1, 0.4)	45/ 45 (100.0)	0.4 (0.2, 0.5)	1.55 (1.07, 2.25)	0.0258	
Anti-estrogen	153/ 155 (98.7)	0.3 (0.2, 0.4)	69/ 75 (92.0)	0.5 (0.3, 0.9)	1.55 (1.16, 2.07)	0.0031	
Other	4/ 4 (100.0)	0.5 (0.0, 0.7)	6/ 6 (100.0)	0.1 (0.0, 0.6)	0.45 (0.11, 1.90)	0.2584	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.8: Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-4

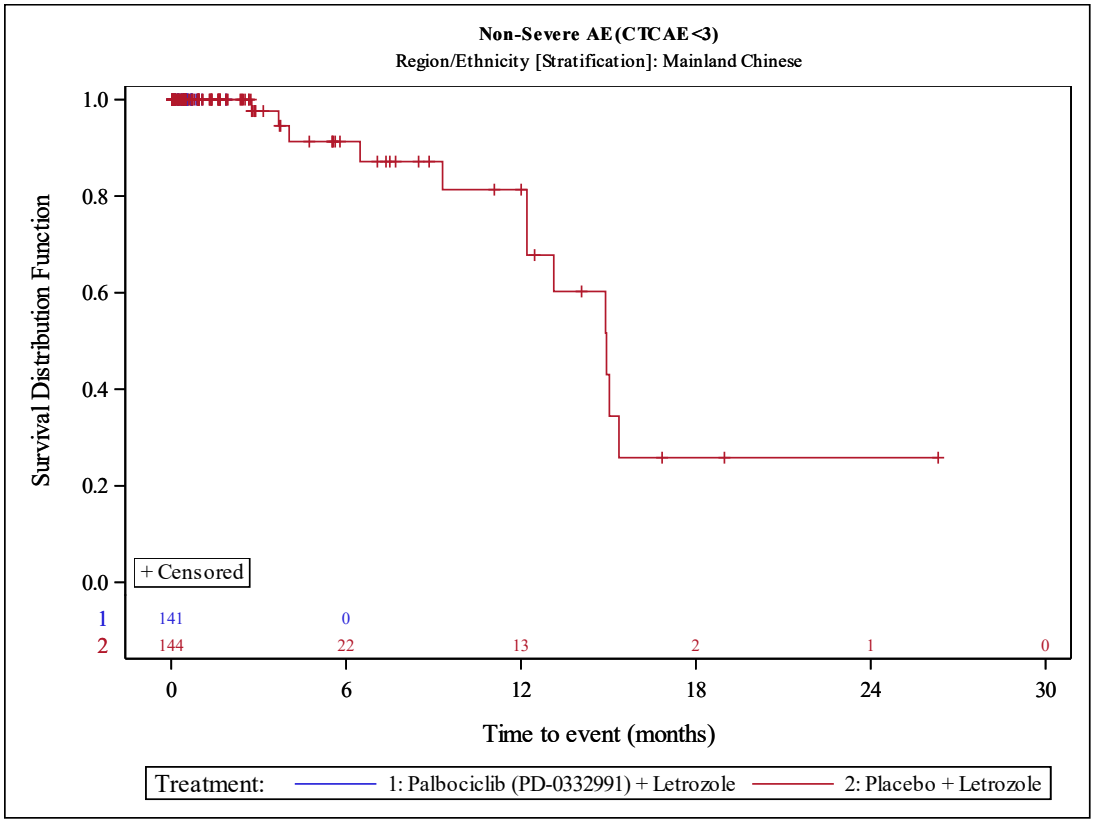
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.0117
Mainland Chinese	141/ 141 (100.0)	0.5 (NE, NE)	132/ 144 (91.7)	1.0 (0.6, 1.6)	3.80 (2.81, 5.14)	<.0001	
Other	27/ 27 (100.0)	0.5 (0.5, 0.7)	22/ 27 (81.5)	1.3 (0.4, 2.8)	1.66 (0.93, 2.93)	0.0933	
Disease Site [Stratification]							0.6857
Visceral	94/ 94 (100.0)	0.5 (NE, NE)	85/ 96 (88.5)	0.9 (0.5, 1.4)	3.09 (2.18, 4.39)	<.0001	
Non-Visceral	74/ 74 (100.0)	0.5 (NE, NE)	69/ 75 (92.0)	1.4 (1.0, 2.0)	2.65 (1.86, 3.78)	<.0001	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8649
De Novo Metastatic	34/ 34 (100.0)	0.5 (0.5, 0.5)	30/ 32 (93.8)	1.1 (0.5, 2.0)	2.90 (1.68, 5.00)	0.0002	
<= 12 Months	55/ 55 (100.0)	0.5 (NE, NE)	48/ 54 (88.9)	1.4 (0.5, 1.7)	2.90 (1.89, 4.47)	<.0001	
> 12 Months	79/ 79 (100.0)	0.5 (NE, NE)	76/ 85 (89.4)	0.9 (0.5, 1.9)	2.80 (1.95, 4.02)	<.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9132
Prior Hormonal Therapy	101/ 101 (100.0)	0.5 (NE, NE)	93/ 104 (89.4)	1.1 (0.5, 1.6)	2.86 (2.07, 3.94)	<.0001	
No Prior Hormonal Therapy	67/ 67 (100.0)	0.5 (NE, NE)	61/ 67 (91.0)	1.0 (0.6, 2.4)	3.03 (2.04, 4.48)	<.0001	
Age							0.1434
<65 years	154/ 154 (100.0)	0.5 (NE, NE)	133/ 147 (90.5)	1.0 (0.6, 1.4)	2.71 (2.09, 3.50)	<.0001	
>=65 years	14/ 14 (100.0)	0.5 (0.4, 0.5)	21/ 24 (87.5)	2.8 (0.5, 5.5)	5.00 (1.93, 12.99)	0.0006	
ECOG Performance Status							0.2132
0	83/ 83 (100.0)	0.5 (0.5, 0.5)	74/ 81 (91.4)	1.4 (0.9, 1.9)	2.64 (1.87, 3.72)	<.0001	
1/2	85/ 85 (100.0)	0.5 (NE, NE)	80/ 90 (88.9)	0.9 (0.5, 1.4)	3.48 (2.38, 5.08)	<.0001	
Bone-only disease at baseline							0.8520
Yes	26/ 26 (100.0)	0.5 (NE, NE)	28/ 31 (90.3)	2.0 (0.5, 2.5)	3.06 (1.67, 5.60)	0.0004	
No	142/ 142 (100.0)	0.5 (NE, NE)	126/ 140 (90.0)	0.9 (0.5, 1.4)	2.89 (2.20, 3.80)	<.0001	
Number of disease sites							0.3945
1	51/ 51 (100.0)	0.5 (NE, NE)	47/ 50 (94.0)	1.5 (0.6, 2.0)	2.67 (1.73, 4.13)	<.0001	
2	35/ 35 (100.0)	0.5 (NE, NE)	34/ 38 (89.5)	0.5 (0.5, 1.6)	2.12 (1.27, 3.54)	0.0046	
>=3	82/ 82 (100.0)	0.5 (NE, NE)	73/ 83 (88.0)	1.0 (0.7, 1.7)	3.71 (2.52, 5.48)	<.0001	
Measureable Disease							0.9131
Yes	144/ 144 (100.0)	0.5 (NE, NE)	127/ 142 (89.4)	0.9 (0.5, 1.4)	2.91 (2.22, 3.82)	<.0001	
No	24/ 24 (100.0)	0.5 (NE, NE)	27/ 29 (93.1)	2.0 (0.5, 2.5)	2.98 (1.60, 5.54)	0.0009	
Prior Chemotherapy							0.5217
Yes	125/ 125 (100.0)	0.5 (NE, NE)	116/ 129 (89.9)	1.0 (0.5, 1.6)	2.69 (2.02, 3.57)	<.0001	
No	43/ 43 (100.0)	0.5 (NE, NE)	38/ 42 (90.5)	1.4 (0.9, 2.8)	3.70 (2.23, 6.14)	<.0001	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9079
Aromatase-Inhibitor	22/ 22 (100.0)	0.5 (0.5, 0.5)	18/ 20 (90.0)	1.3 (0.1, 2.7)	3.24 (1.43, 7.31)	0.0042	
Anti-estrogen	79/ 79 (100.0)	0.5 (NE, NE)	80/ 89 (89.9)	1.0 (0.5, 1.6)	2.77 (1.96, 3.91)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

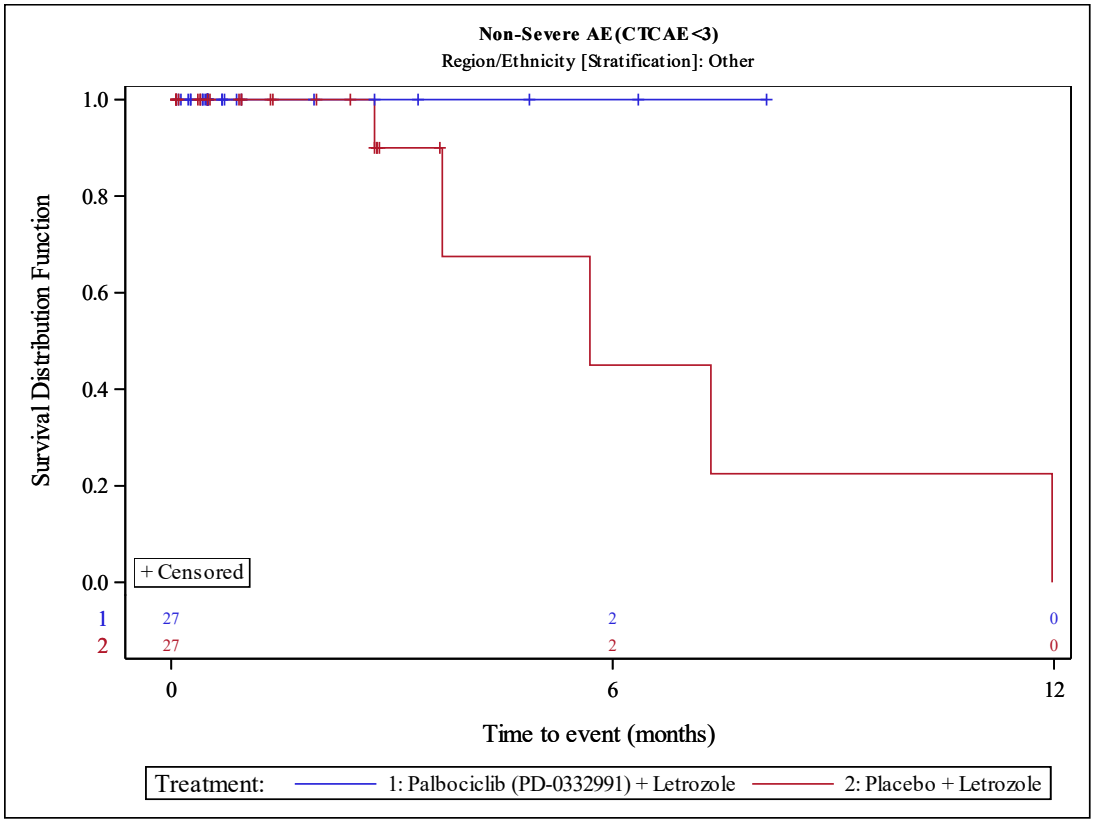
Anhang 4-G 1.17.9: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.17.10: Ergebnisse für AESI – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	3/ 217 (1.4)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	7/ 227 (3.1)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	5/ 148 (3.4)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	1/ 89 (1.1)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	4/ 207 (1.9)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	2/ 253 (0.8)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	8/ 191 (4.2)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	5/ 263 (1.9)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	5/ 181 (2.8)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	5/ 168 (3.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	5/ 212 (2.4)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							1.0000
White	10/ 344 (2.9)	NE (NE, NE)	0/ 172 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Asian	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Other	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							
0	6/ 257 (2.3)		0/ 102 (0.0)				
1/2	4/ 187 (2.1)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	4/ 103 (3.9)		0/ 48 (0.0)				
No	6/ 341 (1.8)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	4/ 138 (2.9)		0/ 66 (0.0)				
2	3/ 117 (2.6)		0/ 52 (0.0)				
>=3	3/ 189 (1.6)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	6/ 338 (1.8)		0/ 171 (0.0)				
No	4/ 106 (3.8)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	5/ 213 (2.3)		0/ 109 (0.0)				
No	5/ 231 (2.2)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 91 (1.1)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	1/ 155 (0.6)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	2/ 217 (0.9)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	6/ 227 (2.6)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	3/ 148 (2.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	1/ 89 (1.1)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	4/ 207 (1.9)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	1/ 253 (0.4)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	7/ 191 (3.7)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	4/ 263 (1.5)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	4/ 181 (2.2)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	5/ 168 (3.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	3/ 212 (1.4)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	8/ 344 (2.3)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	6/ 257 (2.3)		0/ 102 (0.0)				
1/2	2/ 187 (1.1)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	4/ 103 (3.9)		0/ 48 (0.0)				
No	4/ 341 (1.2)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	4/ 138 (2.9)		0/ 66 (0.0)				
2	2/ 117 (1.7)		0/ 52 (0.0)				
>=3	2/ 189 (1.1)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	4/ 338 (1.2)		0/ 171 (0.0)				
No	4/ 106 (3.8)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	4/ 213 (1.9)		0/ 109 (0.0)				
No	4/ 231 (1.7)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	1/ 155 (0.6)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	3/ 217 (1.4)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	7/ 227 (3.1)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	5/ 148 (3.4)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	1/ 89 (1.1)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	4/ 207 (1.9)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	2/ 253 (0.8)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	8/ 191 (4.2)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	5/ 263 (1.9)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	5/ 181 (2.8)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	5/ 168 (3.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	5/ 212 (2.4)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							1.0000
White	10/ 344 (2.9)	NE (NE, NE)	0/ 172 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Asian	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Other	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							
0	6/ 257 (2.3)		0/ 102 (0.0)				
1/2	4/ 187 (2.1)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	4/ 103 (3.9)		0/ 48 (0.0)				
No	6/ 341 (1.8)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	4/ 138 (2.9)		0/ 66 (0.0)				
2	3/ 117 (2.6)		0/ 52 (0.0)				
>=3	3/ 189 (1.6)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	6/ 338 (1.8)		0/ 171 (0.0)				
No	4/ 106 (3.8)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	5/ 213 (2.3)		0/ 109 (0.0)				
No	5/ 231 (2.2)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 91 (1.1)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	1/ 155 (0.6)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 227 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	0/ 207 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 253 (0.0)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 263 (0.0)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	0/ 181 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	0/ 168 (0.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	0/ 212 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	0/ 344 (0.0)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 257 (0.0)		0/ 102 (0.0)				
1/2	0/ 187 (0.0)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 103 (0.0)		0/ 48 (0.0)				
No	0/ 341 (0.0)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 138 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
No	0/ 106 (0.0)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 213 (0.0)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	 Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	 Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	 p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 227 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	0/ 207 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 253 (0.0)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 263 (0.0)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	0/ 181 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	0/ 168 (0.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	0/ 212 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	0/ 344 (0.0)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 257 (0.0)		0/ 102 (0.0)				
1/2	0/ 187 (0.0)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 103 (0.0)		0/ 48 (0.0)				
No	0/ 341 (0.0)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 138 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
No	0/ 106 (0.0)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 213 (0.0)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 227 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	0/ 207 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 253 (0.0)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 263 (0.0)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	0/ 181 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	0/ 168 (0.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	0/ 212 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	0/ 344 (0.0)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 257 (0.0)		0/ 102 (0.0)				
1/2	0/ 187 (0.0)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 103 (0.0)		0/ 48 (0.0)				
No	0/ 341 (0.0)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 138 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
No	0/ 106 (0.0)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 213 (0.0)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 227 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	0/ 207 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 253 (0.0)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 263 (0.0)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	0/ 181 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	0/ 168 (0.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	0/ 212 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	0/ 344 (0.0)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 257 (0.0)		0/ 102 (0.0)				
1/2	0/ 187 (0.0)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 103 (0.0)		0/ 48 (0.0)				
No	0/ 341 (0.0)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 138 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
No	0/ 106 (0.0)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 213 (0.0)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 227 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	0/ 207 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 253 (0.0)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 263 (0.0)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	0/ 181 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	0/ 168 (0.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	0/ 212 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	0/ 344 (0.0)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 257 (0.0)		0/ 102 (0.0)				
1/2	0/ 187 (0.0)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 103 (0.0)		0/ 48 (0.0)				
No	0/ 341 (0.0)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 138 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
No	0/ 106 (0.0)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 213 (0.0)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 227 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	0/ 207 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 253 (0.0)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 263 (0.0)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	0/ 181 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	0/ 168 (0.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	0/ 212 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	0/ 344 (0.0)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 257 (0.0)		0/ 102 (0.0)				
1/2	0/ 187 (0.0)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 103 (0.0)		0/ 48 (0.0)				
No	0/ 341 (0.0)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 138 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
No	0/ 106 (0.0)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 213 (0.0)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 227 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	0/ 207 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 253 (0.0)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 263 (0.0)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	0/ 181 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	0/ 168 (0.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	0/ 212 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	0/ 344 (0.0)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 257 (0.0)		0/ 102 (0.0)				
1/2	0/ 187 (0.0)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 103 (0.0)		0/ 48 (0.0)				
No	0/ 341 (0.0)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 138 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
No	0/ 106 (0.0)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 213 (0.0)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup / Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 227 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	0/ 207 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 253 (0.0)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 263 (0.0)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	0/ 181 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	0/ 168 (0.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	0/ 212 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	0/ 344 (0.0)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 257 (0.0)		0/ 102 (0.0)				
1/2	0/ 187 (0.0)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 103 (0.0)		0/ 48 (0.0)				
No	0/ 341 (0.0)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 138 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
No	0/ 106 (0.0)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 213 (0.0)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 227 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	0/ 207 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 253 (0.0)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 263 (0.0)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	0/ 181 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	0/ 168 (0.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	0/ 212 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	0/ 344 (0.0)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 257 (0.0)		0/ 102 (0.0)				
1/2	0/ 187 (0.0)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 103 (0.0)		0/ 48 (0.0)				
No	0/ 341 (0.0)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 138 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
No	0/ 106 (0.0)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 213 (0.0)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.1740
Visceral	23/ 217 (10.6)	NE (92.9, NE)	9/ 111 (8.1)	NE (52.1, NE)	1.07 (0.49, 2.33)	0.8629	
Non-Visceral	36/ 227 (15.9)	NE (NE, NE)	6/ 111 (5.4)	NE (73.9, NE)	2.20 (0.92, 5.25)	0.0677	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.0913
De Novo Metastatic	16/ 148 (10.8)	NE (NE, NE)	10/ 74 (13.5)	90.5 (52.1, NE)	0.74 (0.33, 1.63)	0.4478	
<= 12 Months	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)	0/ 44 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
> 12 Months	36/ 207 (17.4)	NE (92.9, NE)	5/ 104 (4.8)	NE (NE, NE)	2.80 (1.09, 7.18)	0.0248	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0173
Prior Hormonal Therapy	38/ 253 (15.0)	NE (NE, NE)	4/ 127 (3.1)	NE (NE, NE)	3.64 (1.29, 10.23)	0.0088	
No Prior Hormonal Therapy	21/ 191 (11.0)	NE (92.9, NE)	11/ 95 (11.6)	90.5 (73.9, NE)	0.76 (0.36, 1.60)	0.4728	
Age							0.1224
<65 years	38/ 263 (14.4)	92.9 (92.9, NE)	7/ 141 (5.0)	NE (90.5, NE)	2.17 (0.96, 4.88)	0.0555	
>=65 years	21/ 181 (11.6)	NE (NE, NE)	8/ 81 (9.9)	NE (73.9, NE)	1.00 (0.44, 2.25)	0.9913	
Region							0.8615
North America	29/ 168 (17.3)	NE (65.7, NE)	10/ 99 (10.1)	NE (90.5, NE)	1.42 (0.69, 2.91)	0.3396	
Europe	27/ 212 (12.7)	NE (92.9, NE)	5/ 95 (5.3)	NE (73.9, NE)	1.85 (0.71, 4.84)	0.2041	
Asia Pacific	3/ 64 (4.7)	NE (72.6, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Race							0.8925
White	52/ 344 (15.1)	NE (92.9, NE)	13/ 172 (7.6)	NE (73.9, NE)	1.63 (0.88, 2.99)	0.1147	
Asian	4/ 65 (6.2)	NE (72.6, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	1.08 (0.11, 10.22)	0.9460	
Black	2/ 8 (25.0)	NE (0.9, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (0.9, NE)	0.66 (0.06, 7.30)	0.7496	
Other	1/ 27 (3.7)	NE (61.8, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							0.0778
0	36/ 257 (14.0)	NE (92.9, NE)	4/ 102 (3.9)	NE (90.5, NE)	3.10 (1.10, 8.71)	0.0241	
1/2	23/ 187 (12.3)	NE (72.6, NE)	11/ 120 (9.2)	73.9 (52.1, NE)	0.98 (0.47, 2.03)	0.9558	
Bone-only disease at baseline							0.9791
Yes	20/ 103 (19.4)	NE (60.9, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	39/ 341 (11.4)	NE (92.9, NE)	15/ 174 (8.6)	NE (73.9, NE)	1.08 (0.60, 1.97)	0.7910	
Number of disease sites							0.1115
1	24/ 138 (17.4)	NE (61.8, NE)	1/ 66 (1.5)	NE (NE, NE)	8.83 (1.19, 65.50)	0.0101	
2	12/ 117 (10.3)	NE (92.9, NE)	4/ 52 (7.7)	NE (NE, NE)	0.84 (0.26, 2.67)	0.7650	
>=3	23/ 189 (12.2)	NE (NE, NE)	10/ 104 (9.6)	90.5 (73.9, NE)	1.14 (0.54, 2.39)	0.7347	
Measureable Disease							0.9786
Yes	38/ 338 (11.2)	NE (NE, NE)	15/ 171 (8.8)	NE (73.9, NE)	1.06 (0.58, 1.93)	0.8566	
No	21/ 106 (19.8)	NE (49.8, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							0.1451
Yes	29/ 213 (13.6)	NE (NE, NE)	4/ 109 (3.7)	NE (NE, NE)	2.83 (0.99, 8.12)	0.0426	
No	30/ 231 (13.0)	NE (92.9, NE)	11/ 113 (9.7)	90.5 (73.9, NE)	1.09 (0.55, 2.19)	0.7992	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9991
Aromatase-Inhibitor	17/ 91 (18.7)	NE (61.8, NE)	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)	3.33 (0.77, 14.45)	0.0875	
Anti-estrogen	19/ 155 (12.3)	NE (NE, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (NE, NE)	3.35 (0.77, 14.49)	0.0867	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.9, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	3/ 227 (1.3)		1/ 111 (0.9)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	1/ 148 (0.7)		1/ 74 (1.4)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	2/ 207 (1.0)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	1/ 253 (0.4)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	2/ 191 (1.0)		1/ 95 (1.1)				
Age							
<65 years	3/ 263 (1.1)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	0/ 181 (0.0)		1/ 81 (1.2)				
Region							
North America	0/ 168 (0.0)		0/ 99 (0.0)				
Europe	3/ 212 (1.4)		1/ 95 (1.1)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	3/ 344 (0.9)		1/ 172 (0.6)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	2/ 257 (0.8)		0/ 102 (0.0)				
1/2	1/ 187 (0.5)		1/ 120 (0.8)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	2/ 103 (1.9)		0/ 48 (0.0)				
No	1/ 341 (0.3)		1/ 174 (0.6)				
Number of disease sites							
1	2/ 138 (1.4)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	1/ 189 (0.5)		1/ 104 (1.0)				
Measureable Disease							
Yes	1/ 338 (0.3)		1/ 171 (0.6)				
No	2/ 106 (1.9)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	1/ 213 (0.5)		0/ 109 (0.0)				
No	2/ 231 (0.9)		1/ 113 (0.9)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 91 (1.1)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup / Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	2/ 217 (0.9)		1/ 111 (0.9)				
Non-Visceral	5/ 227 (2.2)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	4/ 148 (2.7)		1/ 74 (1.4)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	3/ 207 (1.4)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	2/ 253 (0.8)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	5/ 191 (2.6)		1/ 95 (1.1)				
Age							
<65 years	5/ 263 (1.9)		1/ 141 (0.7)				
>=65 years	2/ 181 (1.1)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	4/ 168 (2.4)		0/ 99 (0.0)				
Europe	3/ 212 (1.4)		1/ 95 (1.1)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	7/ 344 (2.0)		1/ 172 (0.6)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	6/ 257 (2.3)		0/ 102 (0.0)				
1/2	1/ 187 (0.5)		1/ 120 (0.8)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	1/ 103 (1.0)		0/ 48 (0.0)				
No	6/ 341 (1.8)		1/ 174 (0.6)				
Number of disease sites							
1	1/ 138 (0.7)		0/ 66 (0.0)				
2	3/ 117 (2.6)		0/ 52 (0.0)				
>=3	3/ 189 (1.6)		1/ 104 (1.0)				
Measureable Disease							
Yes	6/ 338 (1.8)		1/ 171 (0.6)				
No	1/ 106 (0.9)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	1/ 213 (0.5)		0/ 109 (0.0)				
No	6/ 231 (2.6)		1/ 113 (0.9)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	2/ 155 (1.3)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.2169
Visceral	21/ 217 (9.7)	NE (NE, NE)	8/ 111 (7.2)	NE (52.1, NE)	1.16 (0.51, 2.62)	0.7262	
Non-Visceral	36/ 227 (15.9)	NE (NE, NE)	6/ 111 (5.4)	NE (73.9, NE)	2.13 (0.89, 5.08)	0.0816	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.1622
De Novo Metastatic	16/ 148 (10.8)	NE (NE, NE)	9/ 74 (12.2)	90.5 (73.9, NE)	0.79 (0.35, 1.79)	0.5688	
<= 12 Months	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)	0/ 44 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
> 12 Months	34/ 207 (16.4)	NE (NE, NE)	5/ 104 (4.8)	NE (NE, NE)	2.66 (1.03, 6.82)	0.0349	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0245
Prior Hormonal Therapy	37/ 253 (14.6)	NE (NE, NE)	4/ 127 (3.1)	NE (NE, NE)	3.51 (1.25, 9.87)	0.0113	
No Prior Hormonal Therapy	20/ 191 (10.5)	NE (NE, NE)	10/ 95 (10.5)	90.5 (73.9, NE)	0.81 (0.38, 1.74)	0.5915	
Age							0.0993
<65 years	36/ 263 (13.7)	NE (82.7, NE)	6/ 141 (4.3)	NE (90.5, NE)	2.41 (1.01, 5.75)	0.0402	
>=65 years	21/ 181 (11.6)	NE (NE, NE)	8/ 81 (9.9)	NE (73.9, NE)	0.99 (0.44, 2.23)	0.9713	
Region							0.7108
North America	28/ 168 (16.7)	NE (65.7, NE)	10/ 99 (10.1)	NE (90.5, NE)	1.36 (0.66, 2.80)	0.4036	
Europe	26/ 212 (12.3)	NE (NE, NE)	4/ 95 (4.2)	NE (73.9, NE)	2.23 (0.77, 6.43)	0.1272	
Asia Pacific	3/ 64 (4.7)	NE (72.6, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Race							0.8858
White	50/ 344 (14.5)	NE (NE, NE)	12/ 172 (7.0)	NE (73.9, NE)	1.69 (0.90, 3.18)	0.1003	
Asian	4/ 65 (6.2)	NE (72.6, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	1.08 (0.11, 10.22)	0.9460	
Black	2/ 8 (25.0)	NE (0.9, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (0.9, NE)	0.66 (0.06, 7.30)	0.7496	
Other	1/ 27 (3.7)	NE (61.8, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							0.1317
0	34/ 257 (13.2)	NE (NE, NE)	4/ 102 (3.9)	NE (90.5, NE)	2.92 (1.04, 8.25)	0.0336	
1/2	23/ 187 (12.3)	NE (72.6, NE)	10/ 120 (8.3)	NE (52.1, NE)	1.08 (0.51, 2.30)	0.8346	
Bone-only disease at baseline							0.9797
Yes	20/ 103 (19.4)	NE (60.9, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	37/ 341 (10.9)	NE (NE, NE)	14/ 174 (8.0)	NE (90.5, NE)	1.10 (0.60, 2.05)	0.7521	
Number of disease sites							0.1070
1	24/ 138 (17.4)	NE (61.8, NE)	1/ 66 (1.5)	NE (NE, NE)	8.83 (1.19, 65.50)	0.0101	
2	11/ 117 (9.4)	NE (NE, NE)	4/ 52 (7.7)	NE (NE, NE)	0.79 (0.24, 2.55)	0.6918	
>=3	22/ 189 (11.6)	NE (82.7, NE)	9/ 104 (8.7)	90.5 (73.9, NE)	1.20 (0.55, 2.60)	0.6492	
Measureable Disease							0.9792
Yes	36/ 338 (10.7)	NE (NE, NE)	14/ 171 (8.2)	NE (90.5, NE)	1.08 (0.58, 2.00)	0.8175	
No	21/ 106 (19.8)	NE (49.8, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							0.1984
Yes	28/ 213 (13.1)	NE (NE, NE)	4/ 109 (3.7)	NE (NE, NE)	2.70 (0.94, 7.76)	0.0544	
No	29/ 231 (12.6)	NE (NE, NE)	10/ 113 (8.8)	90.5 (73.9, NE)	1.18 (0.57, 2.42)	0.6559	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9949
Aromatase-Inhibitor	17/ 91 (18.7)	NE (61.8, NE)	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)	3.33 (0.77, 14.45)	0.0875	
Anti-estrogen	18/ 155 (11.6)	NE (NE, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (NE, NE)	3.10 (0.71, 13.47)	0.1126	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.9, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	3/ 217 (1.4)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	6/ 227 (2.6)		2/ 111 (1.8)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	3/ 148 (2.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	6/ 207 (2.9)		2/ 104 (1.9)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	5/ 253 (2.0)		2/ 127 (1.6)				
No Prior Hormonal Therapy	4/ 191 (2.1)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	2/ 263 (0.8)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	7/ 181 (3.9)		2/ 81 (2.5)				
Region							
North America	3/ 168 (1.8)		1/ 99 (1.0)				
Europe	5/ 212 (2.4)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	1/ 64 (1.6)		1/ 28 (3.6)				
Race							
White	6/ 344 (1.7)		1/ 172 (0.6)				
Asian	2/ 65 (3.1)		1/ 30 (3.3)				
Black	1/ 8 (12.5)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	6/ 257 (2.3)		2/ 102 (2.0)				
1/2	3/ 187 (1.6)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	2/ 103 (1.9)		0/ 48 (0.0)				
No	7/ 341 (2.1)		2/ 174 (1.1)				
Number of disease sites							
1	3/ 138 (2.2)		1/ 66 (1.5)				
2	2/ 117 (1.7)		1/ 52 (1.9)				
>=3	4/ 189 (2.1)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	7/ 338 (2.1)		2/ 171 (1.2)				
No	2/ 106 (1.9)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	4/ 213 (1.9)		1/ 109 (0.9)				
No	5/ 231 (2.2)		1/ 113 (0.9)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	3/ 91 (3.3)		1/ 45 (2.2)				
Anti-estrogen	2/ 155 (1.3)		1/ 75 (1.3)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	3/ 227 (1.3)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	3/ 207 (1.4)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	3/ 253 (1.2)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	1/ 263 (0.4)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	2/ 181 (1.1)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	2/ 168 (1.2)		0/ 99 (0.0)				
Europe	1/ 212 (0.5)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	2/ 344 (0.6)		0/ 172 (0.0)				
Asian	1/ 65 (1.5)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	2/ 257 (0.8)		0/ 102 (0.0)				
1/2	1/ 187 (0.5)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	2/ 103 (1.9)		0/ 48 (0.0)				
No	1/ 341 (0.3)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	2/ 138 (1.4)		0/ 66 (0.0)				
2	1/ 117 (0.9)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	1/ 338 (0.3)		0/ 171 (0.0)				
No	2/ 106 (1.9)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	3/ 213 (1.4)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 91 (1.1)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	2/ 155 (1.3)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 217 (0.0)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	1/ 227 (0.4)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 148 (0.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	1/ 207 (0.5)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	1/ 253 (0.4)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 191 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 263 (0.0)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	1/ 181 (0.6)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	1/ 168 (0.6)		0/ 99 (0.0)				
Europe	0/ 212 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	0/ 64 (0.0)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	1/ 344 (0.3)		0/ 172 (0.0)				
Asian	0/ 65 (0.0)		0/ 30 (0.0)				
Black	0/ 8 (0.0)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	1/ 257 (0.4)		0/ 102 (0.0)				
1/2	0/ 187 (0.0)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	1/ 103 (1.0)		0/ 48 (0.0)				
No	0/ 341 (0.0)		0/ 174 (0.0)				
Number of disease sites							
1	1/ 138 (0.7)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	0/ 189 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
No	1/ 106 (0.9)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	1/ 213 (0.5)		0/ 109 (0.0)				
No	0/ 231 (0.0)		0/ 113 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 91 (0.0)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	1/ 155 (0.6)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	3/ 217 (1.4)		0/ 111 (0.0)				
Non-Visceral	5/ 227 (2.2)		2/ 111 (1.8)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	3/ 148 (2.0)		0/ 74 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	5/ 207 (2.4)		2/ 104 (1.9)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	4/ 253 (1.6)		2/ 127 (1.6)				
No Prior Hormonal Therapy	4/ 191 (2.1)		0/ 95 (0.0)				
Age							
<65 years	2/ 263 (0.8)		0/ 141 (0.0)				
>=65 years	6/ 181 (3.3)		2/ 81 (2.5)				
Region							
North America	2/ 168 (1.2)		1/ 99 (1.0)				
Europe	5/ 212 (2.4)		0/ 95 (0.0)				
Asia Pacific	1/ 64 (1.6)		1/ 28 (3.6)				
Race							
White	5/ 344 (1.5)		1/ 172 (0.6)				
Asian	2/ 65 (3.1)		1/ 30 (3.3)				
Black	1/ 8 (12.5)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	5/ 257 (1.9)		2/ 102 (2.0)				
1/2	3/ 187 (1.6)		0/ 120 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	1/ 103 (1.0)		0/ 48 (0.0)				
No	7/ 341 (2.1)		2/ 174 (1.1)				
Number of disease sites							
1	2/ 138 (1.4)		1/ 66 (1.5)				
2	2/ 117 (1.7)		1/ 52 (1.9)				
>=3	4/ 189 (2.1)		0/ 104 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	7/ 338 (2.1)		2/ 171 (1.2)				
No	1/ 106 (0.9)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	3/ 213 (1.4)		1/ 109 (0.9)				
No	5/ 231 (2.2)		1/ 113 (0.9)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	3/ 91 (3.3)		1/ 45 (2.2)				
Anti-estrogen	1/ 155 (0.6)		1/ 75 (1.3)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.0976
Visceral	9/ 217 (4.1)	NE (NE, NE)	7/ 111 (6.3)	NE (NE, NE)	0.57 (0.21, 1.54)	0.2625	
Non-Visceral	16/ 227 (7.0)	NE (NE, NE)	3/ 111 (2.7)	NE (78.4, NE)	2.06 (0.59, 7.16)	0.2440	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2063
De Novo Metastatic	10/ 148 (6.8)	NE (NE, NE)	4/ 74 (5.4)	NE (78.4, NE)	1.12 (0.35, 3.58)	0.8489	
<= 12 Months	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)	3/ 44 (6.8)	NE (NE, NE)	0.13 (0.01, 1.23)	0.0346	
> 12 Months	13/ 207 (6.3)	NE (NE, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	1.80 (0.51, 6.38)	0.3581	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6615
Prior Hormonal Therapy	11/ 253 (4.3)	NE (NE, NE)	5/ 127 (3.9)	NE (NE, NE)	0.83 (0.28, 2.42)	0.7326	
No Prior Hormonal Therapy	14/ 191 (7.3)	NE (NE, NE)	5/ 95 (5.3)	NE (78.4, NE)	1.26 (0.45, 3.52)	0.6558	
Age							0.0764
<65 years	13/ 263 (4.9)	NE (NE, NE)	9/ 141 (6.4)	NE (NE, NE)	0.68 (0.29, 1.61)	0.3826	
>=65 years	12/ 181 (6.6)	NE (NE, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (78.4, NE)	4.26 (0.55, 32.88)	0.1304	
Region							0.6467
North America	8/ 168 (4.8)	NE (NE, NE)	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)	1.18 (0.31, 4.50)	0.8083	
Europe	12/ 212 (5.7)	NE (NE, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (78.4, NE)	0.72 (0.27, 1.95)	0.5197	
Asia Pacific	5/ 64 (7.8)	NE (NE, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	2.23 (0.26, 19.10)	0.4520	
Race							0.9975
White	18/ 344 (5.2)	NE (NE, NE)	8/ 172 (4.7)	NE (NE, NE)	0.87 (0.37, 2.01)	0.7397	
Asian	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	2/ 30 (6.7)	NE (NE, NE)	0.93 (0.17, 5.06)	0.9290	
Black	1/ 8 (12.5)	NE (0.4, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Other	2/ 27 (7.4)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							0.1950
0	16/ 257 (6.2)	NE (NE, NE)	3/ 102 (2.9)	NE (NE, NE)	1.84 (0.53, 6.33)	0.3265	
1/2	9/ 187 (4.8)	NE (NE, NE)	7/ 120 (5.8)	NE (78.4, NE)	0.62 (0.22, 1.74)	0.3632	
Bone-only disease at baseline							0.9849
Yes	8/ 103 (7.8)	NE (NE, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	17/ 341 (5.0)	NE (NE, NE)	10/ 174 (5.7)	NE (NE, NE)	0.77 (0.35, 1.68)	0.5097	
Number of disease sites							0.7098
1	8/ 138 (5.8)	NE (NE, NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
2	5/ 117 (4.3)	NE (NE, NE)	1/ 52 (1.9)	NE (NE, NE)	1.84 (0.21, 15.93)	0.5741	
>=3	12/ 189 (6.3)	NE (NE, NE)	9/ 104 (8.7)	NE (78.4, NE)	0.66 (0.28, 1.57)	0.3445	
Measureable Disease							0.9845
Yes	17/ 338 (5.0)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (NE, NE)	0.76 (0.35, 1.67)	0.4995	
No	8/ 106 (7.5)	NE (NE, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							0.9053
Yes	12/ 213 (5.6)	NE (NE, NE)	5/ 109 (4.6)	NE (NE, NE)	0.96 (0.33, 2.76)	0.9356	
No	13/ 231 (5.6)	NE (NE, NE)	5/ 113 (4.4)	NE (78.4, NE)	1.09 (0.39, 3.07)	0.8716	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8307
Aromatase-Inhibitor	8/ 91 (8.8)	NE (89.7, NE)	3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)	1.07 (0.28, 4.07)	0.9219	
Anti-estrogen	3/ 155 (1.9)	NE (NE, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (NE, NE)	0.60 (0.10, 3.60)	0.5741	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	1/ 217 (0.5)		1/ 111 (0.9)				
Non-Visceral	4/ 227 (1.8)		1/ 111 (0.9)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	2/ 148 (1.4)		2/ 74 (2.7)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		0/ 44 (0.0)				
> 12 Months	3/ 207 (1.4)		0/ 104 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	3/ 253 (1.2)		0/ 127 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	2/ 191 (1.0)		2/ 95 (2.1)				
Age							
<65 years	2/ 263 (0.8)		1/ 141 (0.7)				
>=65 years	3/ 181 (1.7)		1/ 81 (1.2)				
Region							
North America	3/ 168 (1.8)		1/ 99 (1.0)				
Europe	1/ 212 (0.5)		1/ 95 (1.1)				
Asia Pacific	1/ 64 (1.6)		0/ 28 (0.0)				
Race							
White	3/ 344 (0.9)		2/ 172 (1.2)				
Asian	1/ 65 (1.5)		0/ 30 (0.0)				
Black	1/ 8 (12.5)		0/ 3 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	1/ 257 (0.4)		0/ 102 (0.0)				
1/2	4/ 187 (2.1)		2/ 120 (1.7)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	3/ 103 (2.9)		0/ 48 (0.0)				
No	2/ 341 (0.6)		2/ 174 (1.1)				
Number of disease sites							
1	3/ 138 (2.2)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		0/ 52 (0.0)				
>=3	2/ 189 (1.1)		2/ 104 (1.9)				
Measureable Disease							
Yes	2/ 338 (0.6)		2/ 171 (1.2)				
No	3/ 106 (2.8)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	3/ 213 (1.4)		0/ 109 (0.0)				
No	2/ 231 (0.9)		2/ 113 (1.8)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	3/ 91 (3.3)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							
Visceral	2/ 217 (0.9)		5/ 111 (4.5)				
Non-Visceral	7/ 227 (3.1)		0/ 111 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	4/ 148 (2.7)		1/ 74 (1.4)				
<= 12 Months	0/ 89 (0.0)		2/ 44 (4.5)				
> 12 Months	5/ 207 (2.4)		2/ 104 (1.9)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	4/ 253 (1.6)		4/ 127 (3.1)				
No Prior Hormonal Therapy	5/ 191 (2.6)		1/ 95 (1.1)				
Age							
<65 years	4/ 263 (1.5)		5/ 141 (3.5)				
>=65 years	5/ 181 (2.8)		0/ 81 (0.0)				
Region							
North America	4/ 168 (2.4)		3/ 99 (3.0)				
Europe	2/ 212 (0.9)		1/ 95 (1.1)				
Asia Pacific	3/ 64 (4.7)		1/ 28 (3.6)				
Race							
White	5/ 344 (1.5)		3/ 172 (1.7)				
Asian	2/ 65 (3.1)		2/ 30 (6.7)				
Black	1/ 8 (12.5)		0/ 3 (0.0)				
Other	1/ 27 (3.7)		0/ 17 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	5/ 257 (1.9)		2/ 102 (2.0)				
1/2	4/ 187 (2.1)		3/ 120 (2.5)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	5/ 103 (4.9)		0/ 48 (0.0)				
No	4/ 341 (1.2)		5/ 174 (2.9)				
Number of disease sites							
1	5/ 138 (3.6)		0/ 66 (0.0)				
2	0/ 117 (0.0)		1/ 52 (1.9)				
>=3	4/ 189 (2.1)		4/ 104 (3.8)				
Measureable Disease							
Yes	4/ 338 (1.2)		5/ 171 (2.9)				
No	5/ 106 (4.7)		0/ 51 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	5/ 213 (2.3)		4/ 109 (3.7)				
No	4/ 231 (1.7)		1/ 113 (0.9)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	4/ 91 (4.4)		2/ 45 (4.4)				
Anti-estrogen	0/ 155 (0.0)		2/ 75 (2.7)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.8736
Visceral	8/ 217 (3.7)	NE (NE, NE)	3/ 111 (2.7)	NE (NE, NE)	1.22 (0.32, 4.62)	0.7666	
Non-Visceral	10/ 227 (4.4)	NE (NE, NE)	3/ 111 (2.7)	NE (78.4, NE)	1.37 (0.37, 5.03)	0.6350	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.7799
De Novo Metastatic	7/ 148 (4.7)	NE (NE, NE)	3/ 74 (4.1)	NE (78.4, NE)	1.02 (0.26, 3.97)	0.9761	
<= 12 Months	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (NE, NE)	0.40 (0.02, 6.36)	0.4992	
> 12 Months	9/ 207 (4.3)	NE (NE, NE)	2/ 104 (1.9)	NE (NE, NE)	2.12 (0.46, 9.85)	0.3261	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.8601
Prior Hormonal Therapy	7/ 253 (2.8)	NE (NE, NE)	2/ 127 (1.6)	NE (NE, NE)	1.51 (0.31, 7.33)	0.6036	
No Prior Hormonal Therapy	11/ 191 (5.8)	NE (NE, NE)	4/ 95 (4.2)	NE (78.4, NE)	1.23 (0.39, 3.87)	0.7276	
Age							0.2934
<65 years	10/ 263 (3.8)	NE (NE, NE)	5/ 141 (3.5)	NE (NE, NE)	1.01 (0.34, 2.95)	0.9906	
>=65 years	8/ 181 (4.4)	NE (NE, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (78.4, NE)	2.88 (0.36, 23.17)	0.2980	
Region							0.9475
North America	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Europe	10/ 212 (4.7)	NE (NE, NE)	5/ 95 (5.3)	NE (78.4, NE)	0.77 (0.26, 2.26)	0.6292	
Asia Pacific	3/ 64 (4.7)	NE (NE, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	1.32 (0.14, 12.66)	0.8110	
Race							1.0000
White	13/ 344 (3.8)	NE (NE, NE)	5/ 172 (2.9)	NE (78.4, NE)	1.05 (0.37, 2.97)	0.9225	
Asian	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	1.38 (0.14, 13.25)	0.7802	
Black	1/ 8 (12.5)	NE (0.4, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Other	1/ 27 (3.7)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							0.1165
0	12/ 257 (4.7)	NE (NE, NE)	1/ 102 (1.0)	NE (NE, NE)	4.25 (0.55, 32.72)	0.1307	
1/2	6/ 187 (3.2)	NE (NE, NE)	5/ 120 (4.2)	NE (78.4, NE)	0.65 (0.20, 2.18)	0.4849	
Bone-only disease at baseline							0.9881
Yes	3/ 103 (2.9)	NE (NE, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	15/ 341 (4.4)	NE (NE, NE)	6/ 174 (3.4)	NE (NE, NE)	1.14 (0.44, 2.95)	0.7875	
Number of disease sites							0.9999
1	3/ 138 (2.2)	NE (NE, NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
2	5/ 117 (4.3)	NE (NE, NE)	0/ 52 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
>=3	10/ 189 (5.3)	NE (NE, NE)	6/ 104 (5.8)	NE (78.4, NE)	0.85 (0.31, 2.33)	0.7447	
Measureable Disease							0.9877
Yes	15/ 338 (4.4)	NE (NE, NE)	6/ 171 (3.5)	NE (NE, NE)	1.13 (0.44, 2.93)	0.7970	
No	3/ 106 (2.8)	NE (NE, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							0.6224
Yes	8/ 213 (3.8)	NE (NE, NE)	2/ 109 (1.8)	NE (NE, NE)	1.85 (0.39, 8.75)	0.4311	
No	10/ 231 (4.3)	NE (NE, NE)	4/ 113 (3.5)	NE (78.4, NE)	1.04 (0.32, 3.32)	0.9509	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	4/ 91 (4.4)		2/ 45 (4.4)				
Anti-estrogen	3/ 155 (1.9)		0/ 75 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.11: Ergebnisse für AESI – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	2/ 141 (1.4)		0/ 144 (0.0)				
Other	2/ 27 (7.4)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	2/ 94 (2.1)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	2/ 74 (2.7)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	2/ 55 (3.6)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	2/ 79 (2.5)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	2/ 101 (2.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	2/ 67 (3.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	4/ 154 (2.6)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	3/ 83 (3.6)		0/ 81 (0.0)				
1/2	1/ 85 (1.2)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	1/ 26 (3.8)		0/ 31 (0.0)				
No	3/ 142 (2.1)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	2/ 51 (3.9)		0/ 50 (0.0)				
2	1/ 35 (2.9)		0/ 38 (0.0)				
>=3	1/ 82 (1.2)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	3/ 144 (2.1)		0/ 142 (0.0)				
No	1/ 24 (4.2)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	4/ 125 (3.2)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 22 (4.5)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	1/ 79 (1.3)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	1/ 27 (3.7)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	1/ 94 (1.1)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	1/ 79 (1.3)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	1/ 101 (1.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	1/ 154 (0.6)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	1/ 83 (1.2)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	1/ 142 (0.7)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	1/ 35 (2.9)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	1/ 144 (0.7)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	1/ 125 (0.8)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 22 (4.5)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=168)		Placebo + Letrozole (N=171)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	2/ 141 (1.4)		0/ 144 (0.0)				
Other	2/ 27 (7.4)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	2/ 94 (2.1)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	2/ 74 (2.7)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	2/ 55 (3.6)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	2/ 79 (2.5)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	2/ 101 (2.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	2/ 67 (3.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	4/ 154 (2.6)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	3/ 83 (3.6)		0/ 81 (0.0)				
1/2	1/ 85 (1.2)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	1/ 26 (3.8)		0/ 31 (0.0)				
No	3/ 142 (2.1)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	2/ 51 (3.9)		0/ 50 (0.0)				
2	1/ 35 (2.9)		0/ 38 (0.0)				
>=3	1/ 82 (1.2)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	3/ 144 (2.1)		0/ 142 (0.0)				
No	1/ 24 (4.2)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	4/ 125 (3.2)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 22 (4.5)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	1/ 79 (1.3)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=168)		Placebo + Letrozole (N=171)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=168)		Placebo + Letrozole (N=171)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=168)		Placebo + Letrozole (N=171)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.6855
Mainland Chinese	15/ 141 (10.6)	NE (NE, NE)	12/ 144 (8.3)	NE (NE, NE)	1.19 (0.56, 2.55)	0.6497	
Other	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	0.81 (0.16, 4.05)	0.7999	
Disease Site [Stratification]							0.9423
Visceral	8/ 94 (8.5)	NE (NE, NE)	7/ 96 (7.3)	NE (NE, NE)	1.06 (0.38, 2.93)	0.9102	
Non-Visceral	10/ 74 (13.5)	NE (NE, NE)	8/ 75 (10.7)	NE (NE, NE)	1.12 (0.44, 2.85)	0.8039	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.1345
De Novo Metastatic	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)	5/ 32 (15.6)	NE (NE, NE)	0.58 (0.15, 2.16)	0.4156	
<= 12 Months	3/ 55 (5.5)	NE (43.2, NE)	5/ 54 (9.3)	44.3 (33.8, NE)	0.44 (0.10, 1.87)	0.2560	
> 12 Months	11/ 79 (13.9)	NE (NE, NE)	5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)	2.34 (0.81, 6.76)	0.1041	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6786
Prior Hormonal Therapy	8/ 101 (7.9)	NE (NE, NE)	8/ 104 (7.7)	NE (NE, NE)	0.91 (0.34, 2.42)	0.8434	
No Prior Hormonal Therapy	10/ 67 (14.9)	NE (NE, NE)	7/ 67 (10.4)	NE (NE, NE)	1.30 (0.49, 3.41)	0.5944	
Age							0.9869
<65 years	18/ 154 (11.7)	NE (NE, NE)	10/ 147 (6.8)	NE (NE, NE)	1.49 (0.68, 3.23)	0.3147	
>=65 years	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							0.1491
0	13/ 83 (15.7)	NE (NE, NE)	7/ 81 (8.6)	NE (NE, NE)	1.73 (0.69, 4.34)	0.2374	
1/2	5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)	8/ 90 (8.9)	NE (NE, NE)	0.59 (0.19, 1.81)	0.3517	
Bone-only disease at baseline							0.7433
Yes	4/ 26 (15.4)	NE (NE, NE)	3/ 31 (9.7)	NE (33.8, NE)	1.43 (0.32, 6.38)	0.6456	
No	14/ 142 (9.9)	NE (NE, NE)	12/ 140 (8.6)	NE (NE, NE)	1.04 (0.48, 2.26)	0.9083	
Number of disease sites							0.7473
1	7/ 51 (13.7)	NE (NE, NE)	6/ 50 (12.0)	NE (44.3, NE)	1.04 (0.35, 3.10)	0.9468	
2	5/ 35 (14.3)	NE (NE, NE)	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)	1.70 (0.40, 7.14)	0.4631	
>=3	6/ 82 (7.3)	NE (NE, NE)	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)	0.88 (0.28, 2.74)	0.8295	
Measureable Disease							0.9266
Yes	15/ 144 (10.4)	NE (NE, NE)	12/ 142 (8.5)	NE (NE, NE)	1.11 (0.52, 2.37)	0.7891	
No	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	3/ 29 (10.3)	NE (33.8, NE)	1.11 (0.22, 5.49)	0.9085	
Prior Chemotherapy							0.5568
Yes	13/ 125 (10.4)	NE (NE, NE)	10/ 129 (7.8)	NE (NE, NE)	1.23 (0.54, 2.81)	0.6225	
No	5/ 43 (11.6)	NE (NE, NE)	5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.78 (0.23, 2.71)	0.7055	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8500
Aromatase-Inhibitor	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)	2/ 20 (10.0)	NE (19.6, NE)	0.72 (0.10, 5.19)	0.7418	
Anti-estrogen	6/ 79 (7.6)	NE (NE, NE)	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)	0.94 (0.31, 2.79)	0.9047	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.6855
Mainland Chinese	15/ 141 (10.6)	NE (NE, NE)	12/ 144 (8.3)	NE (NE, NE)	1.19 (0.56, 2.55)	0.6497	
Other	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	0.81 (0.16, 4.05)	0.7999	
Disease Site [Stratification]							0.9423
Visceral	8/ 94 (8.5)	NE (NE, NE)	7/ 96 (7.3)	NE (NE, NE)	1.06 (0.38, 2.93)	0.9102	
Non-Visceral	10/ 74 (13.5)	NE (NE, NE)	8/ 75 (10.7)	NE (NE, NE)	1.12 (0.44, 2.85)	0.8039	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.1345
De Novo Metastatic	4/ 34 (11.8)	NE (NE, NE)	5/ 32 (15.6)	NE (NE, NE)	0.58 (0.15, 2.16)	0.4156	
<= 12 Months	3/ 55 (5.5)	NE (43.2, NE)	5/ 54 (9.3)	44.3 (33.8, NE)	0.44 (0.10, 1.87)	0.2560	
> 12 Months	11/ 79 (13.9)	NE (NE, NE)	5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)	2.34 (0.81, 6.76)	0.1041	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6786
Prior Hormonal Therapy	8/ 101 (7.9)	NE (NE, NE)	8/ 104 (7.7)	NE (NE, NE)	0.91 (0.34, 2.42)	0.8434	
No Prior Hormonal Therapy	10/ 67 (14.9)	NE (NE, NE)	7/ 67 (10.4)	NE (NE, NE)	1.30 (0.49, 3.41)	0.5944	
Age							0.9869
<65 years	18/ 154 (11.7)	NE (NE, NE)	10/ 147 (6.8)	NE (NE, NE)	1.49 (0.68, 3.23)	0.3147	
>=65 years	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							0.1491
0	13/ 83 (15.7)	NE (NE, NE)	7/ 81 (8.6)	NE (NE, NE)	1.73 (0.69, 4.34)	0.2374	
1/2	5/ 85 (5.9)	NE (NE, NE)	8/ 90 (8.9)	NE (NE, NE)	0.59 (0.19, 1.81)	0.3517	
Bone-only disease at baseline							0.7433
Yes	4/ 26 (15.4)	NE (NE, NE)	3/ 31 (9.7)	NE (33.8, NE)	1.43 (0.32, 6.38)	0.6456	
No	14/ 142 (9.9)	NE (NE, NE)	12/ 140 (8.6)	NE (NE, NE)	1.04 (0.48, 2.26)	0.9083	
Number of disease sites							0.7473
1	7/ 51 (13.7)	NE (NE, NE)	6/ 50 (12.0)	NE (44.3, NE)	1.04 (0.35, 3.10)	0.9468	
2	5/ 35 (14.3)	NE (NE, NE)	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)	1.70 (0.40, 7.14)	0.4631	
>=3	6/ 82 (7.3)	NE (NE, NE)	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)	0.88 (0.28, 2.74)	0.8295	
Measureable Disease							0.9266
Yes	15/ 144 (10.4)	NE (NE, NE)	12/ 142 (8.5)	NE (NE, NE)	1.11 (0.52, 2.37)	0.7891	
No	3/ 24 (12.5)	NE (NE, NE)	3/ 29 (10.3)	NE (33.8, NE)	1.11 (0.22, 5.49)	0.9085	
Prior Chemotherapy							0.5568
Yes	13/ 125 (10.4)	NE (NE, NE)	10/ 129 (7.8)	NE (NE, NE)	1.23 (0.54, 2.81)	0.6225	
No	5/ 43 (11.6)	NE (NE, NE)	5/ 42 (11.9)	NE (NE, NE)	0.78 (0.23, 2.71)	0.7055	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8500
Aromatase-Inhibitor	2/ 22 (9.1)	NE (NE, NE)	2/ 20 (10.0)	NE (19.6, NE)	0.72 (0.10, 5.19)	0.7418	
Anti-estrogen	6/ 79 (7.6)	NE (NE, NE)	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)	0.94 (0.31, 2.79)	0.9047	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=168)		Placebo + Letrozole (N=171)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		1/ 144 (0.7)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		1/ 75 (1.3)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		1/ 32 (3.1)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		1/ 67 (1.5)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		1/ 147 (0.7)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		1/ 90 (1.1)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		1/ 140 (0.7)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		1/ 83 (1.2)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		1/ 142 (0.7)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		1/ 42 (2.4)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=168)		Placebo + Letrozole (N=171)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		1/ 144 (0.7)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		1/ 75 (1.3)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		1/ 32 (3.1)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		1/ 67 (1.5)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		1/ 147 (0.7)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		1/ 90 (1.1)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		1/ 140 (0.7)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		1/ 83 (1.2)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		1/ 142 (0.7)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		1/ 42 (2.4)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.9885
Mainland Chinese	26/ 141 (18.4)	NE (NE, NE)	14/ 144 (9.7)	NE (NE, NE)	1.84 (0.96, 3.53)	0.0637	
Other	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 27 (3.7)	NE (48.1, NE)	NE		
Disease Site [Stratification]							0.1138
Visceral	11/ 94 (11.7)	NE (NE, NE)	10/ 96 (10.4)	NE (48.1, NE)	1.01 (0.42, 2.39)	0.9913	
Non-Visceral	15/ 74 (20.3)	NE (43.4, NE)	5/ 75 (6.7)	NE (NE, NE)	3.02 (1.10, 8.32)	0.0244	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.9228
De Novo Metastatic	5/ 34 (14.7)	NE (NE, NE)	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)	2.07 (0.40, 10.75)	0.3748	
<= 12 Months	6/ 55 (10.9)	NE (NE, NE)	4/ 54 (7.4)	NE (NE, NE)	1.44 (0.41, 5.12)	0.5676	
> 12 Months	15/ 79 (19.0)	NE (54.7, NE)	9/ 85 (10.6)	NE (48.1, NE)	1.76 (0.77, 4.04)	0.1768	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1580
Prior Hormonal Therapy	15/ 101 (14.9)	NE (NE, NE)	12/ 104 (11.5)	NE (NE, NE)	1.18 (0.55, 2.52)	0.6776	
No Prior Hormonal Therapy	11/ 67 (16.4)	NE (NE, NE)	3/ 67 (4.5)	NE (NE, NE)	3.66 (1.02, 13.17)	0.0333	
Age							0.3655
<65 years	25/ 154 (16.2)	NE (NE, NE)	12/ 147 (8.2)	NE (NE, NE)	1.86 (0.93, 3.71)	0.0748	
>=65 years	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	3/ 24 (12.5)	NE (36.9, NE)	0.70 (0.07, 6.80)	0.7597	
ECOG Performance Status							0.4051
0	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)	1.09 (0.33, 3.60)	0.8851	
1/2	20/ 85 (23.5)	NE (54.7, NE)	10/ 90 (11.1)	NE (NE, NE)	2.00 (0.93, 4.29)	0.0697	
Bone-only disease at baseline							0.0984
Yes	7/ 26 (26.9)	NE (28.9, NE)	1/ 31 (3.2)	NE (NE, NE)	8.02 (0.98, 65.27)	0.0207	
No	19/ 142 (13.4)	NE (NE, NE)	14/ 140 (10.0)	NE (NE, NE)	1.25 (0.62, 2.50)	0.5339	
Number of disease sites							0.0903
1	11/ 51 (21.6)	NE (54.7, NE)	3/ 50 (6.0)	NE (NE, NE)	3.46 (0.96, 12.44)	0.0427	
2	6/ 35 (17.1)	NE (43.4, NE)	9/ 38 (23.7)	NE (48.1, NE)	0.73 (0.26, 2.05)	0.5522	
>=3	9/ 82 (11.0)	NE (NE, NE)	3/ 83 (3.6)	NE (36.9, NE)	2.89 (0.78, 10.72)	0.0984	
Measureable Disease							0.1378
Yes	20/ 144 (13.9)	NE (NE, NE)	14/ 142 (9.9)	NE (NE, NE)	1.30 (0.65, 2.58)	0.4550	
No	6/ 24 (25.0)	NE (NE, NE)	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)	7.32 (0.88, 60.77)	0.0306	
Prior Chemotherapy							0.5615
Yes	20/ 125 (16.0)	NE (NE, NE)	13/ 129 (10.1)	NE (NE, NE)	1.53 (0.76, 3.09)	0.2305	
No	6/ 43 (14.0)	NE (NE, NE)	2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	2.70 (0.54, 13.39)	0.2079	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3114
Aromatase-Inhibitor	4/ 22 (18.2)	NE (28.9, NE)	1/ 20 (5.0)	NE (36.9, NE)	2.91 (0.32, 26.69)	0.3225	
Anti-estrogen	10/ 79 (12.7)	NE (54.7, NE)	11/ 89 (12.4)	NE (NE, NE)	0.93 (0.39, 2.20)	0.8717	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	0/ 141 (0.0)		0/ 144 (0.0)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 94 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	0/ 79 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 101 (0.0)		0/ 104 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 67 (0.0)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 154 (0.0)		0/ 147 (0.0)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 83 (0.0)		0/ 81 (0.0)				
1/2	0/ 85 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	0/ 142 (0.0)		0/ 140 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	0/ 82 (0.0)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 144 (0.0)		0/ 142 (0.0)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 125 (0.0)		0/ 129 (0.0)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	4/ 141 (2.8)		2/ 144 (1.4)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	2/ 94 (2.1)		2/ 96 (2.1)				
Non-Visceral	2/ 74 (2.7)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		1/ 32 (3.1)				
<= 12 Months	1/ 55 (1.8)		0/ 54 (0.0)				
> 12 Months	3/ 79 (3.8)		1/ 85 (1.2)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	1/ 101 (1.0)		1/ 104 (1.0)				
No Prior Hormonal Therapy	3/ 67 (4.5)		1/ 67 (1.5)				
Age							
<65 years	4/ 154 (2.6)		1/ 147 (0.7)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		1/ 24 (4.2)				
ECOG Performance Status							
0	2/ 83 (2.4)		0/ 81 (0.0)				
1/2	2/ 85 (2.4)		2/ 90 (2.2)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	1/ 26 (3.8)		0/ 31 (0.0)				
No	3/ 142 (2.1)		2/ 140 (1.4)				
Number of disease sites							
1	2/ 51 (3.9)		0/ 50 (0.0)				
2	1/ 35 (2.9)		2/ 38 (5.3)				
>=3	1/ 82 (1.2)		0/ 83 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	3/ 144 (2.1)		2/ 142 (1.4)				
No	1/ 24 (4.2)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	4/ 125 (3.2)		1/ 129 (0.8)				
No	0/ 43 (0.0)		1/ 42 (2.4)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	1/ 79 (1.3)		1/ 89 (1.1)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

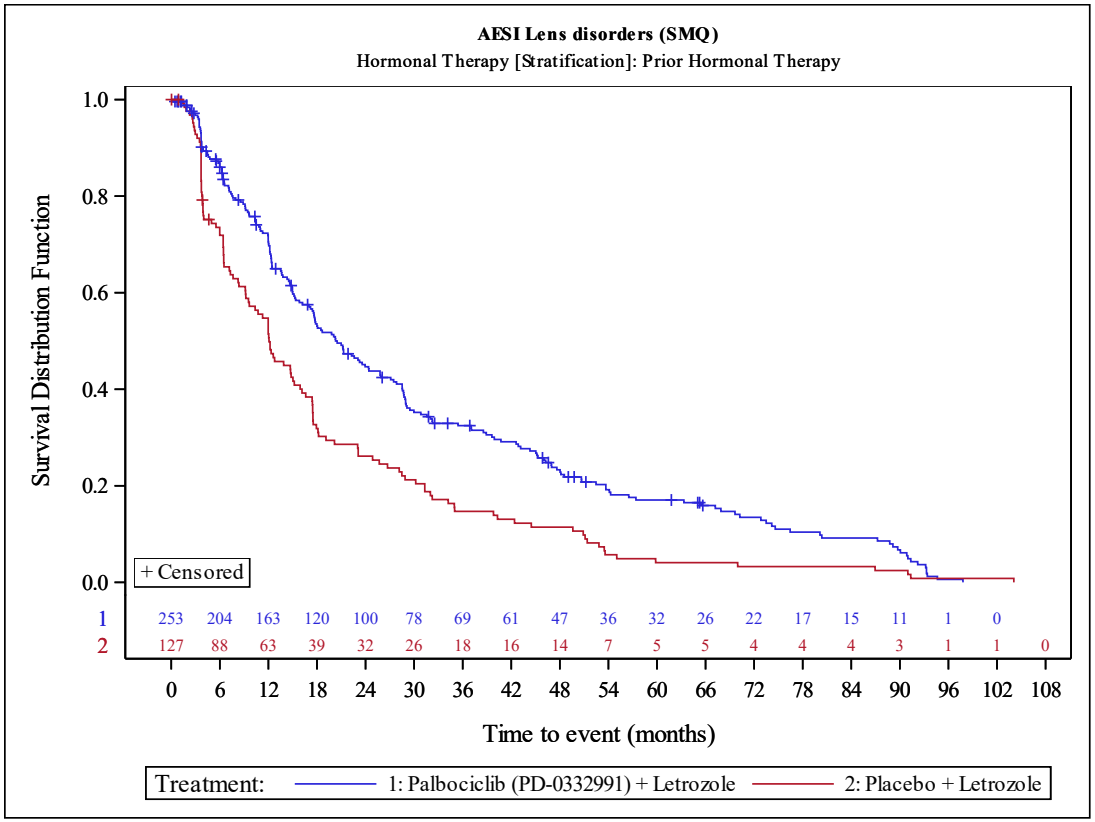
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.9888
Mainland Chinese	25/ 141 (17.7)	NE (NE, NE)	13/ 144 (9.0)	NE (NE, NE)	1.89 (0.96, 3.70)	0.0604	
Other	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 27 (3.7)	NE (48.1, NE)	NE		
Disease Site [Stratification]							0.1947
Visceral	11/ 94 (11.7)	NE (NE, NE)	9/ 96 (9.4)	NE (48.1, NE)	1.11 (0.46, 2.70)	0.8194	
Non-Visceral	14/ 74 (18.9)	NE (43.4, NE)	5/ 75 (6.7)	NE (NE, NE)	2.79 (1.00, 7.76)	0.0398	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.6079
De Novo Metastatic	5/ 34 (14.7)	NE (NE, NE)	1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)	4.12 (0.48, 35.47)	0.1621	
<= 12 Months	5/ 55 (9.1)	NE (NE, NE)	4/ 54 (7.4)	NE (NE, NE)	1.18 (0.32, 4.40)	0.8042	
> 12 Months	15/ 79 (19.0)	NE (54.7, NE)	9/ 85 (10.6)	NE (48.1, NE)	1.76 (0.77, 4.04)	0.1768	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0725
Prior Hormonal Therapy	14/ 101 (13.9)	NE (NE, NE)	12/ 104 (11.5)	NE (NE, NE)	1.08 (0.50, 2.36)	0.8360	
No Prior Hormonal Therapy	11/ 67 (16.4)	NE (NE, NE)	2/ 67 (3.0)	NE (NE, NE)	5.50 (1.22, 24.85)	0.0129	
Age							0.6171
<65 years	24/ 154 (15.6)	NE (NE, NE)	12/ 147 (8.2)	NE (NE, NE)	1.77 (0.88, 3.55)	0.1036	
>=65 years	1/ 14 (7.1)	NE (NE, NE)	2/ 24 (8.3)	NE (36.9, NE)	1.04 (0.09, 11.57)	0.9748	
ECOG Performance Status							0.3743
0	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)	1.09 (0.33, 3.60)	0.8851	
1/2	19/ 85 (22.4)	NE (54.7, NE)	9/ 90 (10.0)	NE (NE, NE)	2.09 (0.94, 4.62)	0.0650	
Bone-only disease at baseline							0.1563
Yes	6/ 26 (23.1)	NE (28.9, NE)	1/ 31 (3.2)	NE (NE, NE)	6.62 (0.80, 55.11)	0.0434	
No	19/ 142 (13.4)	NE (NE, NE)	13/ 140 (9.3)	NE (NE, NE)	1.34 (0.66, 2.72)	0.4188	
Number of disease sites							0.1624
1	10/ 51 (19.6)	NE (54.7, NE)	3/ 50 (6.0)	NE (NE, NE)	3.10 (0.85, 11.29)	0.0710	
2	6/ 35 (17.1)	NE (43.4, NE)	8/ 38 (21.1)	NE (48.1, NE)	0.82 (0.28, 2.36)	0.7158	
>=3	9/ 82 (11.0)	NE (NE, NE)	3/ 83 (3.6)	NE (36.9, NE)	2.89 (0.78, 10.72)	0.0984	
Measureable Disease							0.2211
Yes	20/ 144 (13.9)	NE (NE, NE)	13/ 142 (9.2)	NE (NE, NE)	1.40 (0.69, 2.82)	0.3510	
No	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)	5.89 (0.69, 50.45)	0.0658	
Prior Chemotherapy							0.2656
Yes	19/ 125 (15.2)	NE (NE, NE)	13/ 129 (10.1)	NE (NE, NE)	1.44 (0.71, 2.93)	0.3077	
No	6/ 43 (14.0)	NE (NE, NE)	1/ 42 (2.4)	NE (NE, NE)	5.37 (0.64, 44.68)	0.0818	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2734
Aromatase-Inhibitor	4/ 22 (18.2)	NE (28.9, NE)	1/ 20 (5.0)	NE (36.9, NE)	2.91 (0.32, 26.69)	0.3225	
Anti-estrogen	9/ 79 (11.4)	NE (54.7, NE)	11/ 89 (12.4)	NE (NE, NE)	0.83 (0.34, 2.00)	0.6731	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

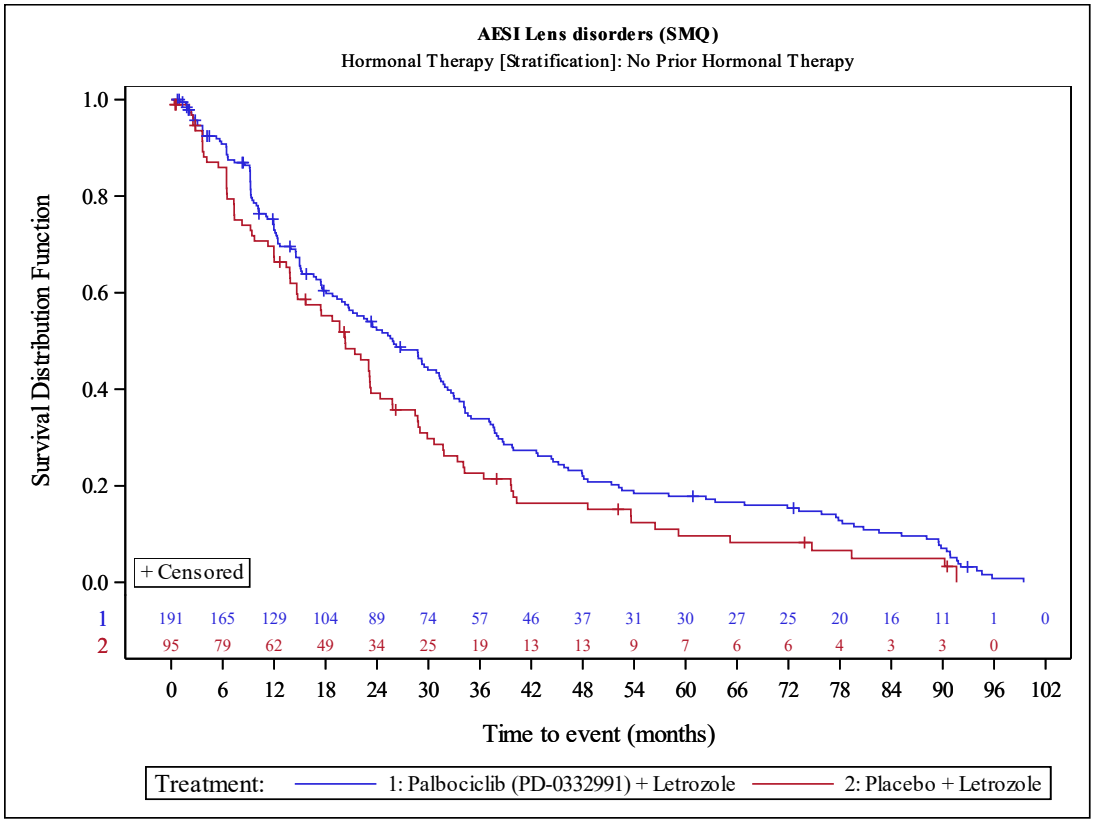
Anhang 4-G 1.17.12: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



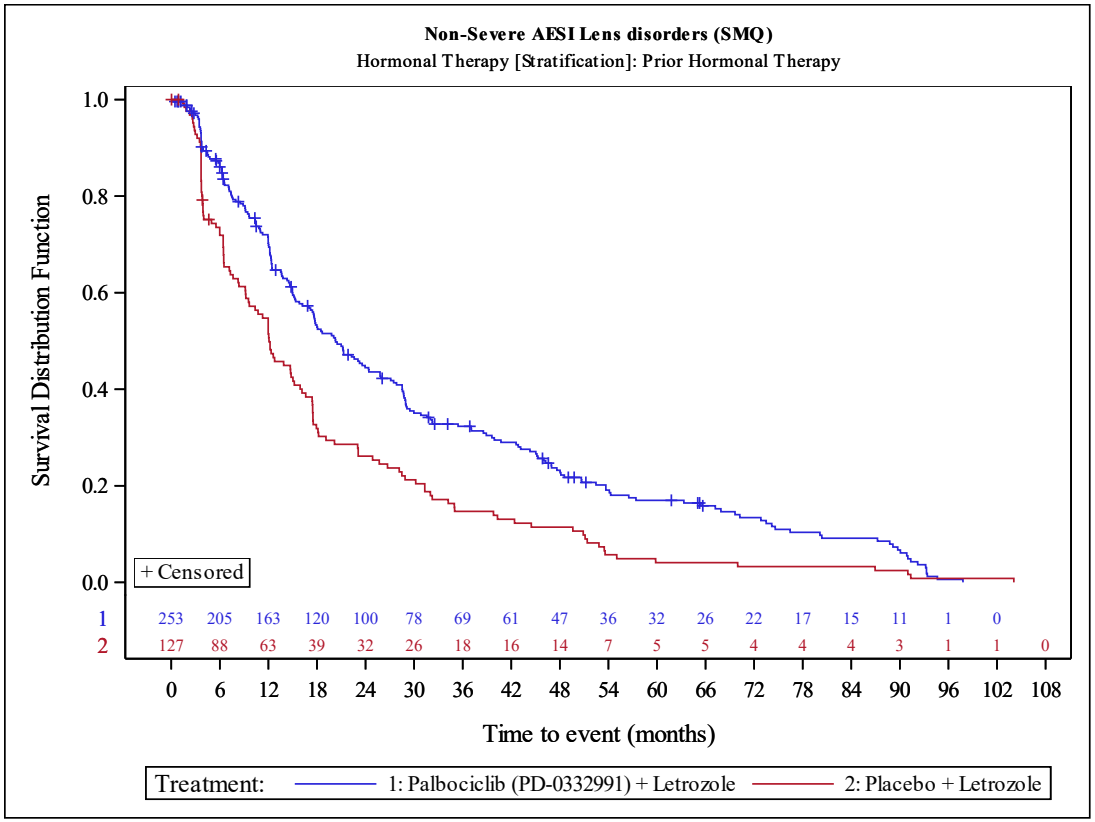
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



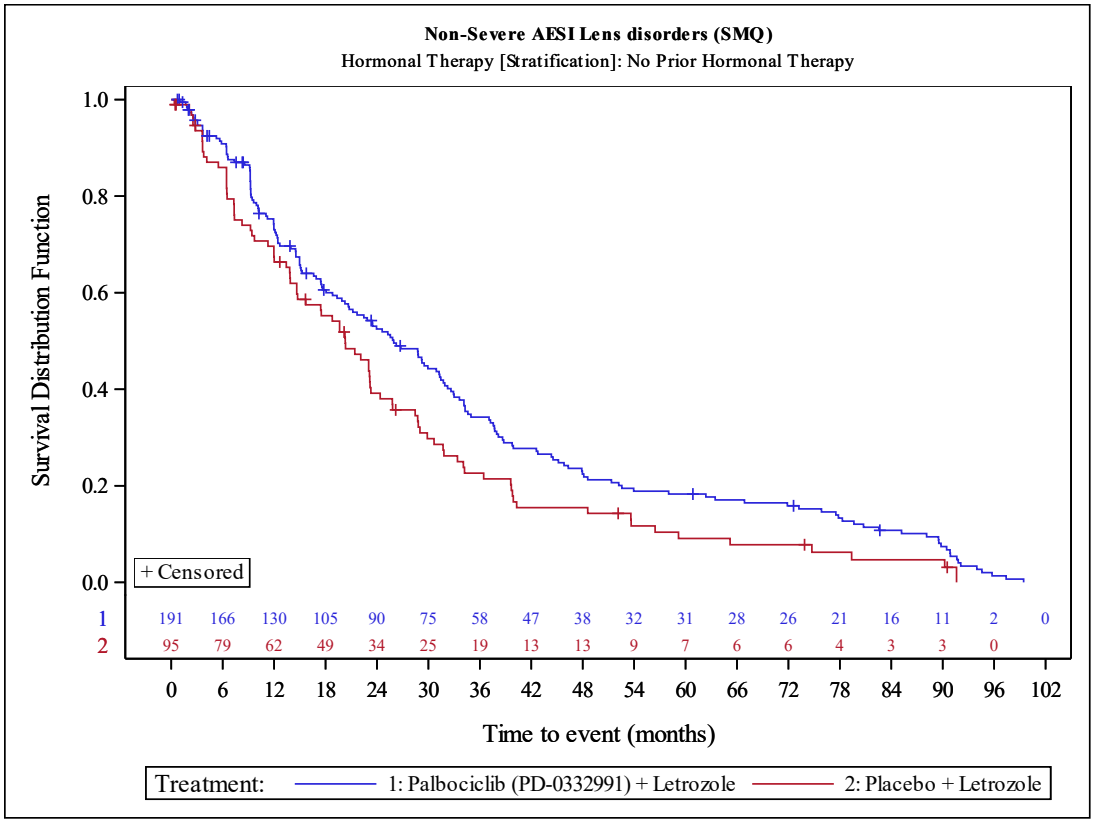
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 1.17.13: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.5962
Visceral	7/ 217 (3.2)	NE (NE, NE)	3/ 111 (2.7)	NE (NE, NE)	0.89 (0.23, 3.47)	0.8641	
Non-Visceral	9/ 227 (4.0)	NE (NE, NE)	2/ 111 (1.8)	NE (85.7, NE)	1.41 (0.30, 6.63)	0.6653	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4980
De Novo Metastatic	6/ 148 (4.1)	NE (NE, NE)	4/ 74 (5.4)	NE (85.7, NE)	0.60 (0.17, 2.16)	0.4336	
<= 12 Months	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)	0/ 44 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
> 12 Months	8/ 207 (3.9)	NE (NE, NE)	1/ 104 (1.0)	NE (NE, NE)	2.77 (0.34, 22.43)	0.3189	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1514
Prior Hormonal Therapy	10/ 253 (4.0)	NE (NE, NE)	1/ 127 (0.8)	NE (NE, NE)	3.39 (0.43, 26.70)	0.2184	
No Prior Hormonal Therapy	6/ 191 (3.1)	NE (NE, NE)	4/ 95 (4.2)	NE (85.7, NE)	0.56 (0.16, 2.00)	0.3643	
Age							0.4319
<65 years	6/ 263 (2.3)	NE (NE, NE)	3/ 141 (2.1)	NE (NE, NE)	0.67 (0.16, 2.74)	0.5757	
>=65 years	10/ 181 (5.5)	NE (NE, NE)	2/ 81 (2.5)	NE (85.7, NE)	1.74 (0.38, 7.97)	0.4704	
Region							0.3974
North America	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)	0.70 (0.12, 4.22)	0.6944	
Europe	12/ 212 (5.7)	NE (NE, NE)	2/ 95 (2.1)	NE (85.7, NE)	1.86 (0.41, 8.41)	0.4109	
Asia Pacific	1/ 64 (1.6)	NE (NE, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	0.21 (0.01, 4.15)	0.2706	
Race							1.0000
White	16/ 344 (4.7)	NE (NE, NE)	4/ 172 (2.3)	NE (85.7, NE)	1.40 (0.46, 4.20)	0.5507	
Asian	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	NE		
Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Other	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							0.9904
0	5/ 257 (1.9)	NE (NE, NE)	0/ 102 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
1/2	11/ 187 (5.9)	NE (NE, NE)	5/ 120 (4.2)	85.7 (85.7, NE)	0.89 (0.30, 2.66)	0.8412	
Bone-only disease at baseline							0.9891
Yes	6/ 103 (5.8)	NE (NE, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	10/ 341 (2.9)	NE (NE, NE)	5/ 174 (2.9)	NE (85.7, NE)	0.78 (0.26, 2.30)	0.6506	
Number of disease sites							0.9999
1	6/ 138 (4.3)	NE (NE, NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
2	3/ 117 (2.6)	NE (NE, NE)	0/ 52 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
>=3	7/ 189 (3.7)	NE (NE, NE)	5/ 104 (4.8)	NE (85.7, NE)	0.64 (0.20, 2.02)	0.4411	
Measureable Disease							0.9889
Yes	10/ 338 (3.0)	NE (NE, NE)	5/ 171 (2.9)	NE (85.7, NE)	0.78 (0.26, 2.30)	0.6500	
No	6/ 106 (5.7)	NE (NE, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							0.2015
Yes	9/ 213 (4.2)	NE (NE, NE)	1/ 109 (0.9)	NE (NE, NE)	3.17 (0.40, 25.37)	0.2511	
No	7/ 231 (3.0)	NE (NE, NE)	4/ 113 (3.5)	NE (85.7, NE)	0.62 (0.18, 2.15)	0.4518	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	6/ 91 (6.6)		0/ 45 (0.0)				
Anti-estrogen	4/ 155 (2.6)		1/ 75 (1.3)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.14: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							
Mainland Chinese	4/ 141 (2.8)		2/ 144 (1.4)				
Other	0/ 27 (0.0)		0/ 27 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	4/ 94 (4.3)		2/ 96 (2.1)				
Non-Visceral	0/ 74 (0.0)		0/ 75 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
<= 12 Months	2/ 55 (3.6)		2/ 54 (3.7)				
> 12 Months	2/ 79 (2.5)		0/ 85 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	1/ 101 (1.0)		2/ 104 (1.9)				
No Prior Hormonal Therapy	3/ 67 (4.5)		0/ 67 (0.0)				
Age							
<65 years	4/ 154 (2.6)		2/ 147 (1.4)				
>=65 years	0/ 14 (0.0)		0/ 24 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	1/ 83 (1.2)		0/ 81 (0.0)				
1/2	3/ 85 (3.5)		2/ 90 (2.2)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 26 (0.0)		0/ 31 (0.0)				
No	4/ 142 (2.8)		2/ 140 (1.4)				
Number of disease sites							
1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
>=3	4/ 82 (4.9)		2/ 83 (2.4)				
Measureable Disease							
Yes	4/ 144 (2.8)		2/ 142 (1.4)				
No	0/ 24 (0.0)		0/ 29 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	4/ 125 (3.2)		2/ 129 (1.6)				
No	0/ 43 (0.0)		0/ 42 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 22 (4.5)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 79 (0.0)		2/ 89 (2.2)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.15: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.5444
Visceral	22/ 217 (10.1)	NE (NE, NE)	6/ 111 (5.4)	NE (NE, NE)	1.46 (0.59, 3.61)	0.4134	
Non-Visceral	41/ 227 (18.1)	NE (NE, NE)	7/ 111 (6.3)	NE (85.7, NE)	2.08 (0.93, 4.65)	0.0697	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2606
De Novo Metastatic	20/ 148 (13.5)	NE (NE, NE)	8/ 74 (10.8)	NE (85.7, NE)	1.05 (0.46, 2.39)	0.9095	
<= 12 Months	8/ 89 (9.0)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (28.3, NE)	2.07 (0.25, 17.23)	0.4899	
> 12 Months	35/ 207 (16.9)	NE (NE, NE)	4/ 104 (3.8)	NE (NE, NE)	3.32 (1.18, 9.39)	0.0162	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1680
Prior Hormonal Therapy	35/ 253 (13.8)	NE (NE, NE)	4/ 127 (3.1)	NE (NE, NE)	3.25 (1.15, 9.17)	0.0186	
No Prior Hormonal Therapy	28/ 191 (14.7)	NE (NE, NE)	9/ 95 (9.5)	NE (85.7, NE)	1.21 (0.57, 2.57)	0.6257	
Age							0.9428
<65 years	22/ 263 (8.4)	NE (NE, NE)	5/ 141 (3.5)	NE (NE, NE)	1.52 (0.57, 4.08)	0.3988	
>=65 years	41/ 181 (22.7)	NE (NE, NE)	8/ 81 (9.9)	NE (85.7, NE)	1.85 (0.87, 3.96)	0.1049	
Region							0.9000
North America	24/ 168 (14.3)	NE (NE, NE)	6/ 99 (6.1)	NE (NE, NE)	1.81 (0.74, 4.44)	0.1904	
Europe	30/ 212 (14.2)	NE (NE, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (85.7, NE)	1.65 (0.68, 3.98)	0.2622	
Asia Pacific	9/ 64 (14.1)	NE (72.3, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (28.3, NE)	3.05 (0.38, 24.46)	0.2686	
Race							0.9243
White	51/ 344 (14.8)	NE (NE, NE)	10/ 172 (5.8)	NE (85.7, NE)	1.87 (0.95, 3.70)	0.0666	
Asian	7/ 65 (10.8)	NE (NE, NE)	2/ 30 (6.7)	NE (28.3, NE)	1.31 (0.27, 6.45)	0.7372	
Black	1/ 8 (12.5)	NE (26.7, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Other	4/ 27 (14.8)	NE (NE, NE)	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	2.47 (0.28, 22.15)	0.4030	
ECOG Performance Status							0.8127
0	32/ 257 (12.5)	NE (NE, NE)	5/ 102 (4.9)	NE (NE, NE)	2.04 (0.79, 5.25)	0.1310	
1/2	31/ 187 (16.6)	NE (NE, NE)	8/ 120 (6.7)	85.7 (85.7, NE)	1.73 (0.79, 3.79)	0.1693	
Bone-only disease at baseline							0.5894
Yes	18/ 103 (17.5)	NE (NE, NE)	2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)	2.43 (0.56, 10.58)	0.2215	
No	45/ 341 (13.2)	NE (NE, NE)	11/ 174 (6.3)	NE (85.7, NE)	1.69 (0.87, 3.27)	0.1174	
Number of disease sites							0.3694
1	21/ 138 (15.2)	NE (NE, NE)	3/ 66 (4.5)	NE (NE, NE)	2.37 (0.70, 8.00)	0.1512	
2	16/ 117 (13.7)	NE (NE, NE)	5/ 52 (9.6)	NE (NE, NE)	1.15 (0.42, 3.16)	0.7921	
>=3	26/ 189 (13.8)	NE (82.7, NE)	5/ 104 (4.8)	NE (85.7, NE)	2.38 (0.91, 6.20)	0.0674	
Measureable Disease							0.9471
Yes	45/ 338 (13.3)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (85.7, NE)	1.85 (0.93, 3.68)	0.0752	
No	18/ 106 (17.0)	NE (NE, NE)	3/ 51 (5.9)	NE (NE, NE)	1.62 (0.47, 5.55)	0.4421	
Prior Chemotherapy							0.2587
Yes	31/ 213 (14.6)	NE (NE, NE)	4/ 109 (3.7)	NE (NE, NE)	2.80 (0.98, 7.99)	0.0441	
No	32/ 231 (13.9)	NE (NE, NE)	9/ 113 (8.0)	NE (85.7, NE)	1.36 (0.65, 2.86)	0.4174	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7981
Aromatase-Inhibitor	14/ 91 (15.4)	NE (89.7, NE)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	5.00 (0.65, 38.15)	0.0849	
Anti-estrogen	20/ 155 (12.9)	NE (NE, NE)	3/ 75 (4.0)	NE (NE, NE)	2.43 (0.72, 8.24)	0.1398	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.6523
Visceral	13/ 217 (6.0)	NE (NE, NE)	5/ 111 (4.5)	NE (NE, NE)	1.03 (0.37, 2.92)	0.9503	
Non-Visceral	27/ 227 (11.9)	NE (NE, NE)	7/ 111 (6.3)	NE (85.7, NE)	1.35 (0.58, 3.12)	0.4810	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2614
De Novo Metastatic	11/ 148 (7.4)	NE (NE, NE)	7/ 74 (9.5)	NE (85.7, NE)	0.65 (0.25, 1.68)	0.3684	
<= 12 Months	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (28.3, NE)	0.97 (0.10, 9.08)	0.9812	
> 12 Months	24/ 207 (11.6)	NE (NE, NE)	4/ 104 (3.8)	NE (NE, NE)	2.29 (0.79, 6.64)	0.1157	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1175
Prior Hormonal Therapy	25/ 253 (9.9)	NE (NE, NE)	4/ 127 (3.1)	NE (NE, NE)	2.28 (0.79, 6.58)	0.1183	
No Prior Hormonal Therapy	15/ 191 (7.9)	NE (NE, NE)	8/ 95 (8.4)	NE (85.7, NE)	0.72 (0.30, 1.70)	0.4473	
Age							0.5736
<65 years	12/ 263 (4.6)	NE (NE, NE)	5/ 141 (3.5)	NE (NE, NE)	0.84 (0.29, 2.43)	0.7474	
>=65 years	28/ 181 (15.5)	NE (NE, NE)	7/ 81 (8.6)	NE (85.7, NE)	1.42 (0.62, 3.25)	0.4070	
Region							0.9946
North America	15/ 168 (8.9)	NE (NE, NE)	5/ 99 (5.1)	NE (NE, NE)	1.39 (0.50, 3.83)	0.5262	
Europe	21/ 212 (9.9)	NE (NE, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (85.7, NE)	1.12 (0.45, 2.80)	0.8113	
Asia Pacific	4/ 64 (6.3)	NE (NE, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (28.3, NE)	1.24 (0.13, 11.54)	0.8480	
Race							0.5363
White	35/ 344 (10.2)	NE (NE, NE)	9/ 172 (5.2)	NE (85.7, NE)	1.40 (0.67, 2.93)	0.3650	
Asian	2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)	2/ 30 (6.7)	NE (28.3, NE)	0.37 (0.05, 2.74)	0.3152	
Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Other	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	1.85 (0.19, 17.81)	0.5899	
ECOG Performance Status							0.5945
0	20/ 257 (7.8)	NE (NE, NE)	4/ 102 (3.9)	NE (NE, NE)	1.64 (0.56, 4.80)	0.3656	
1/2	20/ 187 (10.7)	NE (NE, NE)	8/ 120 (6.7)	85.7 (85.7, NE)	1.03 (0.44, 2.38)	0.9481	
Bone-only disease at baseline							0.4308
Yes	14/ 103 (13.6)	NE (NE, NE)	2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)	1.91 (0.43, 8.53)	0.3889	
No	26/ 341 (7.6)	NE (NE, NE)	10/ 174 (5.7)	NE (85.7, NE)	1.07 (0.51, 2.22)	0.8634	
Number of disease sites							0.6647
1	16/ 138 (11.6)	NE (NE, NE)	3/ 66 (4.5)	NE (NE, NE)	1.79 (0.52, 6.22)	0.3497	
2	11/ 117 (9.4)	NE (NE, NE)	4/ 52 (7.7)	NE (NE, NE)	0.90 (0.28, 2.89)	0.8660	
>=3	13/ 189 (6.9)	NE (NE, NE)	5/ 104 (4.8)	NE (85.7, NE)	1.17 (0.42, 3.29)	0.7647	
Measureable Disease							0.8236
Yes	26/ 338 (7.7)	NE (NE, NE)	9/ 171 (5.3)	NE (85.7, NE)	1.18 (0.55, 2.53)	0.6687	
No	14/ 106 (13.2)	NE (NE, NE)	3/ 51 (5.9)	NE (NE, NE)	1.27 (0.36, 4.51)	0.7092	
Prior Chemotherapy							0.2089
Yes	22/ 213 (10.3)	NE (NE, NE)	4/ 109 (3.7)	NE (NE, NE)	1.97 (0.67, 5.75)	0.2079	
No	18/ 231 (7.8)	NE (NE, NE)	8/ 113 (7.1)	NE (85.7, NE)	0.84 (0.36, 1.95)	0.6900	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7879
Aromatase-Inhibitor	10/ 91 (11.0)	NE (NE, NE)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	3.62 (0.46, 28.45)	0.1913	
Anti-estrogen	14/ 155 (9.0)	NE (NE, NE)	3/ 75 (4.0)	NE (NE, NE)	1.66 (0.47, 5.81)	0.4253	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup	Palbociclib + Letrozole (N=444)		Placebo + Letrozole (N=222)		Unstratified analysis		Interaction
Level	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	p-Value[4]
Disease Site [Stratification]							0.5735
Visceral	12/ 217 (5.5)	NE (NE, NE)	5/ 111 (4.5)	NE (NE, NE)	0.95 (0.33, 2.72)	0.9281	
Non-Visceral	27/ 227 (11.9)	NE (NE, NE)	7/ 111 (6.3)	NE (85.7, NE)	1.35 (0.58, 3.12)	0.4810	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2860
De Novo Metastatic	11/ 148 (7.4)	NE (NE, NE)	7/ 74 (9.5)	NE (85.7, NE)	0.65 (0.25, 1.68)	0.3684	
<= 12 Months	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (28.3, NE)	0.97 (0.10, 9.08)	0.9812	
> 12 Months	23/ 207 (11.1)	NE (NE, NE)	4/ 104 (3.8)	NE (NE, NE)	2.19 (0.75, 6.38)	0.1389	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1324
Prior Hormonal Therapy	24/ 253 (9.5)	NE (NE, NE)	4/ 127 (3.1)	NE (NE, NE)	2.18 (0.75, 6.33)	0.1405	
No Prior Hormonal Therapy	15/ 191 (7.9)	NE (NE, NE)	8/ 95 (8.4)	NE (85.7, NE)	0.72 (0.30, 1.70)	0.4473	
Age							0.6095
<65 years	12/ 263 (4.6)	NE (NE, NE)	5/ 141 (3.5)	NE (NE, NE)	0.84 (0.29, 2.43)	0.7474	
>=65 years	27/ 181 (14.9)	NE (NE, NE)	7/ 81 (8.6)	NE (85.7, NE)	1.37 (0.59, 3.15)	0.4598	
Region							0.9987
North America	14/ 168 (8.3)	NE (NE, NE)	5/ 99 (5.1)	NE (NE, NE)	1.30 (0.47, 3.62)	0.6182	
Europe	21/ 212 (9.9)	NE (NE, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (85.7, NE)	1.12 (0.45, 2.80)	0.8113	
Asia Pacific	4/ 64 (6.3)	NE (NE, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (28.3, NE)	1.24 (0.13, 11.54)	0.8480	
Race							0.5473
White	34/ 344 (9.9)	NE (NE, NE)	9/ 172 (5.2)	NE (85.7, NE)	1.36 (0.65, 2.85)	0.4122	
Asian	2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)	2/ 30 (6.7)	NE (28.3, NE)	0.37 (0.05, 2.74)	0.3152	
Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Other	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	1.85 (0.19, 17.81)	0.5899	
ECOG Performance Status							0.6480
0	19/ 257 (7.4)	NE (NE, NE)	4/ 102 (3.9)	NE (NE, NE)	1.55 (0.52, 4.57)	0.4245	
1/2	20/ 187 (10.7)	NE (NE, NE)	8/ 120 (6.7)	85.7 (85.7, NE)	1.03 (0.44, 2.38)	0.9481	
Bone-only disease at baseline							0.4038
Yes	14/ 103 (13.6)	NE (NE, NE)	2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)	1.91 (0.43, 8.53)	0.3889	
No	25/ 341 (7.3)	NE (NE, NE)	10/ 174 (5.7)	NE (85.7, NE)	1.02 (0.49, 2.14)	0.9512	
Number of disease sites							0.6553
1	16/ 138 (11.6)	NE (NE, NE)	3/ 66 (4.5)	NE (NE, NE)	1.79 (0.52, 6.22)	0.3497	
2	11/ 117 (9.4)	NE (NE, NE)	4/ 52 (7.7)	NE (NE, NE)	0.90 (0.28, 2.89)	0.8660	
>=3	12/ 189 (6.3)	NE (NE, NE)	5/ 104 (4.8)	NE (85.7, NE)	1.08 (0.38, 3.08)	0.8822	
Measureable Disease							0.7820
Yes	25/ 338 (7.4)	NE (NE, NE)	9/ 171 (5.3)	NE (85.7, NE)	1.13 (0.53, 2.44)	0.7494	
No	14/ 106 (13.2)	NE (NE, NE)	3/ 51 (5.9)	NE (NE, NE)	1.27 (0.36, 4.51)	0.7092	
Prior Chemotherapy							0.2349
Yes	21/ 213 (9.9)	NE (NE, NE)	4/ 109 (3.7)	NE (NE, NE)	1.87 (0.64, 5.50)	0.2467	
No	18/ 231 (7.8)	NE (NE, NE)	8/ 113 (7.1)	NE (85.7, NE)	0.84 (0.36, 1.95)	0.6900	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8355
Aromatase-Inhibitor	9/ 91 (9.9)	NE (NE, NE)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	3.21 (0.40, 25.56)	0.2434	
Anti-estrogen	14/ 155 (9.0)	NE (NE, NE)	3/ 75 (4.0)	NE (NE, NE)	1.66 (0.47, 5.81)	0.4253	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.16: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.7522
Mainland Chinese	9/ 141 (6.4)	NE (NE, NE)	3/ 144 (2.1)	NE (NE, NE)	2.52 (0.68, 9.38)	0.1531	
Other	2/ 27 (7.4)	NE (NE, NE)	1/ 27 (3.7)	NE (NE, NE)	1.71 (0.16, 18.92)	0.6562	
Disease Site [Stratification]							0.9302
Visceral	8/ 94 (8.5)	NE (NE, NE)	3/ 96 (3.1)	NE (NE, NE)	2.20 (0.58, 8.35)	0.2369	
Non-Visceral	3/ 74 (4.1)	NE (NE, NE)	1/ 75 (1.3)	NE (NE, NE)	2.53 (0.26, 24.53)	0.4061	
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	2/ 34 (5.9)		1/ 32 (3.1)				
<= 12 Months	3/ 55 (5.5)		2/ 54 (3.7)				
> 12 Months	6/ 79 (7.6)		1/ 85 (1.2)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	5/ 101 (5.0)		3/ 104 (2.9)				
No Prior Hormonal Therapy	6/ 67 (9.0)		1/ 67 (1.5)				
Age							0.9998
<65 years	11/ 154 (7.1)	NE (NE, NE)	4/ 147 (2.7)	NE (NE, NE)	2.08 (0.66, 6.59)	0.2015	
>=65 years	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							0.6960
0	4/ 83 (4.8)	NE (NE, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	3.11 (0.35, 28.00)	0.2851	
1/2	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)	3/ 90 (3.3)	NE (NE, NE)	2.14 (0.55, 8.31)	0.2610	
Bone-only disease at baseline							0.9997
Yes	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	11/ 142 (7.7)	NE (NE, NE)	4/ 140 (2.9)	NE (NE, NE)	2.28 (0.72, 7.21)	0.1474	
Number of disease sites							0.9507
1	1/ 51 (2.0)	NE (54.0, NE)	0/ 50 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
2	3/ 35 (8.6)	NE (43.4, NE)	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	3.35 (0.35, 32.29)	0.2678	
>=3	7/ 82 (8.5)	NE (NE, NE)	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)	1.90 (0.49, 7.39)	0.3477	
Measureable Disease							0.9935
Yes	10/ 144 (6.9)	NE (NE, NE)	4/ 142 (2.8)	NE (NE, NE)	2.10 (0.65, 6.72)	0.2027	
No	1/ 24 (4.2)	NE (43.4, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							0.9356
Yes	8/ 125 (6.4)	NE (NE, NE)	3/ 129 (2.3)	NE (NE, NE)	2.39 (0.63, 9.06)	0.1871	
No	3/ 43 (7.0)	NE (NE, NE)	1/ 42 (2.4)	NE (NE, NE)	2.01 (0.21, 19.56)	0.5402	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	5/ 79 (6.3)		3/ 89 (3.4)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.6138
Mainland Chinese	8/ 141 (5.7)	NE (NE, NE)	2/ 144 (1.4)	NE (NE, NE)	3.39 (0.72, 16.07)	0.1026	
Other	2/ 27 (7.4)	NE (NE, NE)	1/ 27 (3.7)	NE (NE, NE)	1.71 (0.16, 18.92)	0.6562	
Disease Site [Stratification]							
Visceral	7/ 94 (7.4)		2/ 96 (2.1)				
Non-Visceral	3/ 74 (4.1)		1/ 75 (1.3)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	2/ 34 (5.9)		1/ 32 (3.1)				
<= 12 Months	3/ 55 (5.5)		1/ 54 (1.9)				
> 12 Months	5/ 79 (6.3)		1/ 85 (1.2)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	4/ 101 (4.0)		2/ 104 (1.9)				
No Prior Hormonal Therapy	6/ 67 (9.0)		1/ 67 (1.5)				
Age							0.9998
<65 years	10/ 154 (6.5)	NE (NE, NE)	3/ 147 (2.0)	NE (NE, NE)	2.56 (0.70, 9.36)	0.1414	
>=65 years	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							0.9939
0	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
1/2	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)	3/ 90 (3.3)	NE (NE, NE)	2.14 (0.55, 8.31)	0.2610	
Bone-only disease at baseline							0.9997
Yes	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	10/ 142 (7.0)	NE (NE, NE)	3/ 140 (2.1)	NE (NE, NE)	2.78 (0.76, 10.14)	0.1069	
Number of disease sites							
1	1/ 51 (2.0)		0/ 50 (0.0)				
2	2/ 35 (5.7)		1/ 38 (2.6)				
>=3	7/ 82 (8.5)		2/ 83 (2.4)				
Measureable Disease							0.9997
Yes	10/ 144 (6.9)	NE (NE, NE)	3/ 142 (2.1)	NE (NE, NE)	2.77 (0.76, 10.11)	0.1084	
No	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							
Yes	7/ 125 (5.6)		2/ 129 (1.6)				
No	3/ 43 (7.0)		1/ 42 (2.4)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	4/ 79 (5.1)		2/ 89 (2.2)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Region/Ethnicity [Stratification]							0.6138
Mainland Chinese	8/ 141 (5.7)	NE (NE, NE)	2/ 144 (1.4)	NE (NE, NE)	3.39 (0.72, 16.07)	0.1026	
Other	2/ 27 (7.4)	NE (NE, NE)	1/ 27 (3.7)	NE (NE, NE)	1.71 (0.16, 18.92)	0.6562	
Disease Site [Stratification]							
Visceral	7/ 94 (7.4)		2/ 96 (2.1)				
Non-Visceral	3/ 74 (4.1)		1/ 75 (1.3)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	2/ 34 (5.9)		1/ 32 (3.1)				
<= 12 Months	3/ 55 (5.5)		1/ 54 (1.9)				
> 12 Months	5/ 79 (6.3)		1/ 85 (1.2)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	4/ 101 (4.0)		2/ 104 (1.9)				
No Prior Hormonal Therapy	6/ 67 (9.0)		1/ 67 (1.5)				
Age							0.9998
<65 years	10/ 154 (6.5)	NE (NE, NE)	3/ 147 (2.0)	NE (NE, NE)	2.56 (0.70, 9.36)	0.1414	
>=65 years	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
ECOG Performance Status							0.9939
0	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
1/2	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)	3/ 90 (3.3)	NE (NE, NE)	2.14 (0.55, 8.31)	0.2610	
Bone-only disease at baseline							0.9997
Yes	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	10/ 142 (7.0)	NE (NE, NE)	3/ 140 (2.1)	NE (NE, NE)	2.78 (0.76, 10.14)	0.1069	
Number of disease sites							
1	1/ 51 (2.0)		0/ 50 (0.0)				
2	2/ 35 (5.7)		1/ 38 (2.6)				
>=3	7/ 82 (8.5)		2/ 83 (2.4)				
Measureable Disease							0.9997
Yes	10/ 144 (6.9)	NE (NE, NE)	3/ 142 (2.1)	NE (NE, NE)	2.77 (0.76, 10.11)	0.1084	
No	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							
Yes	7/ 125 (5.6)		2/ 129 (1.6)				
No	3/ 43 (7.0)		1/ 42 (2.4)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
Anti-estrogen	4/ 79 (5.1)		2/ 89 (2.2)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.17: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Disease Site [Stratification]							0.8014
	Visceral	164/ 217 (75.6)	1.0 (0.9, 1.4)	17/ 111 (15.3)	NE (45.0, NE)	8.02 (4.86, 13.23)	<.0001	
	Non-Visceral	178/ 227 (78.4)	1.0 (0.9, 1.3)	17/ 111 (15.3)	NE (NE, NE)	8.75 (5.31, 14.42)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.5465
	De Novo Metastatic	118/ 148 (79.7)	1.0 (0.9, 2.0)	9/ 74 (12.2)	NE (NE, NE)	11.10 (5.62, 21.90)	<.0001	
	<= 12 Months	66/ 89 (74.2)	0.9 (0.5, 1.0)	6/ 44 (13.6)	NE (NE, NE)	8.91 (3.85, 20.60)	<.0001	
	> 12 Months	158/ 207 (76.3)	1.0 (0.9, 1.9)	19/ 104 (18.3)	NE (45.0, NE)	7.08 (4.39, 11.42)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.0655
	Prior Hormonal Therapy	188/ 253 (74.3)	1.0 (0.9, 1.3)	24/ 127 (18.9)	NE (45.0, NE)	6.38 (4.17, 9.77)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	154/ 191 (80.6)	1.0 (0.9, 1.4)	10/ 95 (10.5)	NE (NE, NE)	13.33 (7.02, 25.31)	<.0001	
	Age							0.0396
	<65 years	196/ 263 (74.5)	1.0 (0.9, 1.0)	27/ 141 (19.1)	NE (51.1, NE)	6.32 (4.22, 9.47)	<.0001	
	>=65 years	146/ 181 (80.7)	1.0 (0.9, 1.9)	7/ 81 (8.6)	NE (NE, NE)	16.47 (7.70, 35.22)	<.0001	
	Region							0.3457
	North America	118/ 168 (70.2)	1.0 (0.8, 4.7)	9/ 99 (9.1)	NE (NE, NE)	11.73 (5.95, 23.14)	<.0001	
	Europe	174/ 212 (82.1)	1.0 (0.9, 1.0)	19/ 95 (20.0)	NE (51.1, NE)	7.45 (4.63, 12.00)	<.0001	
	Asia Pacific	50/ 64 (78.1)	1.0 (0.5, 2.0)	6/ 28 (21.4)	NE (34.8, NE)	5.81 (2.48, 13.62)	<.0001	
	Race							0.6225
	White	261/ 344 (75.9)	1.0 (0.9, 1.3)	25/ 172 (14.5)	NE (NE, NE)	8.45 (5.60, 12.75)	<.0001	
	Asian	52/ 65 (80.0)	0.9 (0.5, 1.0)	7/ 30 (23.3)	NE (21.2, NE)	6.08 (2.75, 13.48)	<.0001	
	Black	7/ 8 (87.5)	0.9 (0.4, 6.5)	1/ 3 (33.3)	23.5 (NE, NE)	89160755.80 (0.00,)	0.0114	
	Other	22/ 27 (81.5)	3.8 (0.5, 7.3)	1/ 17 (5.9)	NE (15.6, NE)	29.81 (3.94, 225.56)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.2082
	0	193/ 257 (75.1)	1.0 (0.9, 1.3)	12/ 102 (11.8)	NE (NE, NE)	11.15 (6.21, 20.00)	<.0001	
	1/2	149/ 187 (79.7)	1.0 (0.9, 1.4)	22/ 120 (18.3)	NE (51.1, NE)	7.05 (4.50, 11.06)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.6556
	Yes	78/ 103 (75.7)	1.0 (0.5, 2.9)	8/ 48 (16.7)	NE (34.8, NE)	7.15 (3.45, 14.85)	<.0001	
	No	264/ 341 (77.4)	1.0 (0.9, 1.0)	26/ 174 (14.9)	NE (NE, NE)	8.79 (5.87, 13.17)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9478
	1	106/ 138 (76.8)	1.0 (0.8, 1.9)	10/ 66 (15.2)	NE (51.1, NE)	8.29 (4.32, 15.90)	<.0001	
	2	90/ 117 (76.9)	1.0 (0.9, 2.1)	7/ 52 (13.5)	NE (NE, NE)	9.93 (4.59, 21.49)	<.0001	
	>=3	146/ 189 (77.2)	1.0 (0.6, 1.0)	17/ 104 (16.3)	NE (NE, NE)	7.86 (4.74, 13.01)	<.0001	
	Measureable Disease							0.8338
	Yes	261/ 338 (77.2)	1.0 (0.9, 1.0)	26/ 171 (15.2)	NE (NE, NE)	8.59 (5.73, 12.88)	<.0001	
	No	81/ 106 (76.4)	1.0 (0.5, 2.9)	8/ 51 (15.7)	NE (34.8, NE)	7.74 (3.74, 16.05)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.3304
	Yes	165/ 213 (77.5)	0.9 (0.7, 1.0)	20/ 109 (18.3)	NE (45.0, NE)	7.09 (4.45, 11.31)	<.0001	
	No	177/ 231 (76.6)	1.0 (0.9, 1.9)	14/ 113 (12.4)	NE (NE, NE)	10.32 (5.98, 17.81)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1417
	Aromatase-Inhibitor	71/ 91 (78.0)	1.0 (0.9, 2.1)	6/ 45 (13.3)	NE (51.1, NE)	10.14 (4.39, 23.41)	<.0001	
	Anti-estrogen	113/ 155 (72.9)	1.0 (0.5, 1.3)	14/ 75 (18.7)	NE (45.0, NE)	6.19 (3.54, 10.81)	<.0001	
	Other	3/ 4 (75.0)	11.1 (0.6, 21.2)	3/ 6 (50.0)	NE (2.8, NE)	1.42 (0.23, 8.60)	0.7015	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Disease Site [Stratification]							0.4884
	Visceral	59/ 217 (27.2)	NE (77.9, NE)	10/ 111 (9.0)	NE (NE, NE)	2.83 (1.44, 5.53)	0.0015	
	Non-Visceral	62/ 227 (27.3)	NE (77.8, NE)	13/ 111 (11.7)	NE (NE, NE)	2.00 (1.10, 3.65)	0.0213	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9061
	De Novo Metastatic	45/ 148 (30.4)	NE (41.2, NE)	8/ 74 (10.8)	NE (NE, NE)	2.71 (1.28, 5.75)	0.0068	
	<= 12 Months	16/ 89 (18.0)	NE (84.7, NE)	3/ 44 (6.8)	NE (NE, NE)	2.18 (0.63, 7.55)	0.2100	
	> 12 Months	60/ 207 (29.0)	NE (73.0, NE)	12/ 104 (11.5)	NE (NE, NE)	2.21 (1.19, 4.12)	0.0105	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.5012
	Prior Hormonal Therapy	66/ 253 (26.1)	NE (77.8, NE)	14/ 127 (11.0)	NE (51.1, NE)	2.02 (1.13, 3.61)	0.0155	
	No Prior Hormonal Therapy	55/ 191 (28.8)	NE (NE, NE)	9/ 95 (9.5)	NE (NE, NE)	2.89 (1.43, 5.84)	0.0021	
	Age							0.0183
	<65 years	56/ 263 (21.3)	NE (NE, NE)	17/ 141 (12.1)	NE (NE, NE)	1.45 (0.84, 2.50)	0.1833	
	>=65 years	65/ 181 (35.9)	73.0 (40.8, NE)	6/ 81 (7.4)	NE (NE, NE)	4.95 (2.14, 11.42)	<.0001	
	Region							0.2551
	North America	40/ 168 (23.8)	NE (77.8, NE)	5/ 99 (5.1)	NE (NE, NE)	4.19 (1.65, 10.65)	0.0011	
	Europe	66/ 212 (31.1)	NE (66.3, NE)	14/ 95 (14.7)	NE (51.1, NE)	1.98 (1.11, 3.53)	0.0186	
	Asia Pacific	15/ 64 (23.4)	NE (56.3, NE)	4/ 28 (14.3)	NE (34.8, NE)	1.36 (0.45, 4.15)	0.5872	
	Race							0.6407
	White	98/ 344 (28.5)	NE (77.8, NE)	17/ 172 (9.9)	NE (NE, NE)	2.61 (1.55, 4.37)	0.0002	
	Asian	18/ 65 (27.7)	NE (40.8, NE)	5/ 30 (16.7)	NE (21.2, NE)	1.40 (0.52, 3.82)	0.5044	
	Black	3/ 8 (37.5)	31.2 (0.5, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	2/ 27 (7.4)	NE (NE, NE)	1/ 17 (5.9)	NE (15.6, NE)	1.06 (0.10, 11.69)	0.9649	
	ECOG Performance Status							0.4059
	0	61/ 257 (23.7)	NE (NE, NE)	7/ 102 (6.9)	NE (NE, NE)	3.18 (1.45, 6.95)	0.0023	
	1/2	60/ 187 (32.1)	NE (66.3, NE)	16/ 120 (13.3)	NE (44.7, NE)	2.17 (1.25, 3.77)	0.0051	
	Bone-only disease at baseline							0.7541
	Yes	32/ 103 (31.1)	77.8 (40.8, NE)	6/ 48 (12.5)	NE (34.8, NE)	1.93 (0.80, 4.65)	0.1375	
	No	89/ 341 (26.1)	NE (NE, NE)	17/ 174 (9.8)	NE (NE, NE)	2.49 (1.48, 4.19)	0.0004	
	Number of disease sites							0.6860
	1	35/ 138 (25.4)	NE (58.9, NE)	8/ 66 (12.1)	NE (51.1, NE)	1.73 (0.80, 3.75)	0.1616	
	2	32/ 117 (27.4)	NE (73.0, NE)	5/ 52 (9.6)	NE (NE, NE)	2.27 (0.88, 5.89)	0.0823	
	>=3	54/ 189 (28.6)	NE (NE, NE)	10/ 104 (9.6)	NE (NE, NE)	2.89 (1.47, 5.67)	0.0013	
	Measureable Disease							0.8504
	Yes	88/ 338 (26.0)	NE (NE, NE)	17/ 171 (9.9)	NE (NE, NE)	2.45 (1.45, 4.12)	0.0005	
	No	33/ 106 (31.1)	NE (40.8, NE)	6/ 51 (11.8)	NE (34.8, NE)	2.03 (0.84, 4.88)	0.1088	
	Prior Chemotherapy							0.6236
	Yes	58/ 213 (27.2)	NE (77.8, NE)	10/ 109 (9.2)	NE (NE, NE)	2.72 (1.39, 5.34)	0.0024	
	No	63/ 231 (27.3)	NE (84.7, NE)	13/ 113 (11.5)	NE (51.1, NE)	2.10 (1.15, 3.82)	0.0132	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6167
	Aromatase-Inhibitor	29/ 91 (31.9)	73.0 (40.8, 77.9)	4/ 45 (8.9)	NE (51.1, NE)	3.40 (1.19, 9.70)	0.0146	
	Anti-estrogen	37/ 155 (23.9)	NE (84.7, NE)	8/ 75 (10.7)	NE (NE, NE)	1.94 (0.90, 4.19)	0.0854	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (4.7, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Disease Site [Stratification]							0.9777
	Visceral	56/ 217 (25.8)	NE (NE, NE)	0/ 111 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Non-Visceral	59/ 227 (26.0)	NE (NE, NE)	2/ 111 (1.8)	NE (NE, NE)	15.23 (3.72, 62.37)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9996
	De Novo Metastatic	44/ 148 (29.7)	NE (66.7, NE)	0/ 74 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	25/ 89 (28.1)	NE (54.3, NE)	0/ 44 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	46/ 207 (22.2)	NE (NE, NE)	2/ 104 (1.9)	NE (57.9, NE)	12.22 (2.96, 50.36)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9994
	Prior Hormonal Therapy	58/ 253 (22.9)	NE (NE, NE)	1/ 127 (0.8)	NE (57.9, NE)	30.67 (4.25, 221.25)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	57/ 191 (29.8)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	30.51 (4.23, 220.12)	<.0001	
	Age							0.9810
	<65 years	70/ 263 (26.6)	NE (NE, NE)	2/ 141 (1.4)	NE (57.9, NE)	20.16 (4.94, 82.22)	<.0001	
	>=65 years	45/ 181 (24.9)	NE (NE, NE)	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Region							0.9997
	North America	28/ 168 (16.7)	NE (NE, NE)	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Europe	77/ 212 (36.3)	NE (54.3, NE)	2/ 95 (2.1)	NE (57.9, NE)	19.69 (4.84, 80.19)	<.0001	
	Asia Pacific	10/ 64 (15.6)	NE (NE, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Race							1.0000
	White	100/ 344 (29.1)	NE (NE, NE)	2/ 172 (1.2)	NE (NE, NE)	26.95 (6.65, 109.21)	<.0001	
	Asian	8/ 65 (12.3)	NE (NE, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Black	2/ 8 (25.0)	NE (0.5, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	5/ 27 (18.5)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.8133
	0	62/ 257 (24.1)	NE (NE, NE)	1/ 102 (1.0)	NE (57.9, NE)	26.12 (3.63, 188.19)	<.0001	
	1/2	53/ 187 (28.3)	NE (NE, NE)	1/ 120 (0.8)	NE (NE, NE)	36.59 (5.06, 264.31)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9785
	Yes	24/ 103 (23.3)	NE (NE, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	91/ 341 (26.7)	NE (NE, NE)	2/ 174 (1.1)	NE (NE, NE)	24.81 (6.11, 100.70)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9994
	1	35/ 138 (25.4)	NE (NE, NE)	2/ 66 (3.0)	NE (57.9, NE)	8.89 (2.14, 36.97)	0.0003	
	2	29/ 117 (24.8)	NE (NE, NE)	0/ 52 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	>=3	51/ 189 (27.0)	NE (NE, NE)	0/ 104 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Measureable Disease							0.9778
	Yes	90/ 338 (26.6)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	24.34 (5.99, 98.82)	<.0001	
	No	25/ 106 (23.6)	NE (NE, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9266
	Yes	52/ 213 (24.4)	NE (NE, NE)	1/ 109 (0.9)	NE (NE, NE)	28.85 (3.99, 208.58)	<.0001	
	No	63/ 231 (27.3)	NE (NE, NE)	1/ 113 (0.9)	NE (NE, NE)	32.23 (4.47, 232.45)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9999
	Aromatase-Inhibitor	21/ 91 (23.1)	NE (NE, NE)	1/ 45 (2.2)	NE (57.9, NE)	11.52 (1.55, 85.72)	0.0025	
	Anti-estrogen	37/ 155 (23.9)	NE (NE, NE)	0/ 75 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Disease Site [Stratification]							0.9398
	Visceral	148/ 217 (68.2)	1.0 (1.0, 3.7)	4/ 111 (3.6)	NE (NE, NE)	29.48 (10.91, 79.65)	<.0001	
	Non-Visceral	160/ 227 (70.5)	1.3 (1.0, 4.9)	4/ 111 (3.6)	NE (NE, NE)	31.68 (11.74, 85.50)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.5110
	De Novo Metastatic	102/ 148 (68.9)	1.4 (1.0, 6.5)	1/ 74 (1.4)	NE (NE, NE)	83.09 (11.58, 595.99)	<.0001	
	<= 12 Months	62/ 89 (69.7)	1.0 (0.6, 1.9)	2/ 44 (4.5)	NE (NE, NE)	23.64 (5.77, 96.80)	<.0001	
	> 12 Months	144/ 207 (69.6)	1.4 (1.0, 4.9)	5/ 104 (4.8)	NE (NE, NE)	22.88 (9.37, 55.87)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.2969
	Prior Hormonal Therapy	172/ 253 (68.0)	1.0 (1.0, 3.6)	6/ 127 (4.7)	NE (NE, NE)	22.25 (9.85, 50.26)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	136/ 191 (71.2)	1.4 (1.0, 4.5)	2/ 95 (2.1)	NE (NE, NE)	55.93 (13.83, 226.14)	<.0001	
	Age							0.9659
	<65 years	183/ 263 (69.6)	1.0 (1.0, 1.9)	8/ 141 (5.7)	NE (NE, NE)	19.74 (9.71, 40.11)	<.0001	
	>=65 years	125/ 181 (69.1)	1.9 (1.0, 7.4)	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Region							0.2570
	North America	110/ 168 (65.5)	2.8 (0.9, 9.2)	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	96.59 (13.49, 691.85)	<.0001	
	Europe	159/ 212 (75.0)	1.0 (1.0, 1.9)	5/ 95 (5.3)	NE (NE, NE)	24.52 (10.05, 59.80)	<.0001	
	Asia Pacific	39/ 64 (60.9)	1.0 (0.9, 16.6)	2/ 28 (7.1)	NE (NE, NE)	12.62 (3.04, 52.40)	<.0001	
	Race							0.8917
	White	238/ 344 (69.2)	1.4 (1.0, 3.0)	6/ 172 (3.5)	NE (NE, NE)	31.27 (13.90, 70.33)	<.0001	
	Asian	42/ 65 (64.6)	1.0 (0.5, 10.0)	2/ 30 (6.7)	NE (NE, NE)	14.72 (3.55, 60.96)	<.0001	
	Black	6/ 8 (75.0)	0.9 (0.4, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	22/ 27 (81.5)	3.8 (0.5, 7.3)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.7344
	0	170/ 257 (66.1)	1.4 (1.0, 4.7)	3/ 102 (2.9)	NE (NE, NE)	35.69 (11.40, 111.75)	<.0001	
	1/2	138/ 187 (73.8)	1.0 (1.0, 2.8)	5/ 120 (4.2)	NE (NE, NE)	28.50 (11.67, 69.64)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.6156
	Yes	69/ 103 (67.0)	2.8 (1.0, 9.2)	1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)	47.74 (6.63, 344.03)	<.0001	
	No	239/ 341 (70.1)	1.0 (1.0, 1.9)	7/ 174 (4.0)	NE (NE, NE)	28.16 (13.27, 59.76)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9742
	1	94/ 138 (68.1)	1.9 (1.0, 5.5)	2/ 66 (3.0)	NE (NE, NE)	34.83 (8.58, 141.40)	<.0001	
	2	83/ 117 (70.9)	1.4 (1.0, 6.4)	2/ 52 (3.8)	NE (NE, NE)	30.29 (7.44, 123.31)	<.0001	
	>=3	131/ 189 (69.3)	1.0 (0.9, 2.8)	4/ 104 (3.8)	NE (NE, NE)	28.93 (10.68, 78.35)	<.0001	
	Measureable Disease							0.5484
	Yes	236/ 338 (69.8)	1.0 (1.0, 2.1)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	27.50 (12.96, 58.37)	<.0001	
	No	72/ 106 (67.9)	2.8 (1.0, 7.3)	1/ 51 (2.0)	NE (NE, NE)	52.04 (7.23, 374.75)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.0784
	Yes	152/ 213 (71.4)	1.0 (0.9, 1.9)	7/ 109 (6.4)	NE (NE, NE)	17.66 (8.27, 37.72)	<.0001	
	No	156/ 231 (67.5)	1.4 (1.0, 5.5)	1/ 113 (0.9)	NE (NE, NE)	120.50 (16.90, 859.29)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.0493
	Aromatase-Inhibitor	60/ 91 (65.9)	1.9 (0.9, 6.7)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	45.13 (6.25, 325.89)	<.0001	
	Anti-estrogen	108/ 155 (69.7)	1.0 (0.7, 1.4)	3/ 75 (4.0)	NE (NE, NE)	27.18 (8.62, 85.71)	<.0001	
	Other	3/ 4 (75.0)	11.1 (0.6, 21.2)	2/ 6 (33.3)	NE (2.8, NE)	2.18 (0.30, 15.72)	0.4289	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytopenia	Disease Site [Stratification]							0.4120
	Visceral	29/ 217 (13.4)	NE (NE, NE)	1/ 111 (0.9)	NE (45.0, NE)	12.69 (1.73, 93.33)	0.0013	
	Non-Visceral	34/ 227 (15.0)	NE (NE, NE)	3/ 111 (2.7)	NE (83.7, NE)	4.78 (1.47, 15.60)	0.0041	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.8270
	De Novo Metastatic	21/ 148 (14.2)	NE (NE, NE)	1/ 74 (1.4)	NE (83.7, NE)	9.60 (1.29, 71.40)	0.0067	
	<= 12 Months	9/ 89 (10.1)	NE (NE, NE)	0/ 44 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	33/ 207 (15.9)	NE (NE, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	4.77 (1.46, 15.59)	0.0043	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.3322
	Prior Hormonal Therapy	32/ 253 (12.6)	NE (NE, NE)	3/ 127 (2.4)	NE (NE, NE)	4.61 (1.41, 15.07)	0.0055	
	No Prior Hormonal Therapy	31/ 191 (16.2)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (83.7, NE)	13.61 (1.86, 99.81)	0.0008	
	Age							0.5166
	<65 years	35/ 263 (13.3)	NE (NE, NE)	3/ 141 (2.1)	NE (NE, NE)	5.35 (1.64, 17.45)	0.0018	
	>=65 years	28/ 181 (15.5)	NE (NE, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (83.7, NE)	10.71 (1.46, 78.75)	0.0036	
	Region							0.9959
	North America	13/ 168 (7.7)	NE (NE, NE)	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	6.70 (0.87, 51.33)	0.0342	
	Europe	42/ 212 (19.8)	NE (NE, NE)	3/ 95 (3.2)	NE (83.7, NE)	5.51 (1.71, 17.81)	0.0013	
	Asia Pacific	8/ 64 (12.5)	NE (NE, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Race							1.0000
	White	50/ 344 (14.5)	NE (NE, NE)	4/ 172 (2.3)	NE (83.7, NE)	5.30 (1.91, 14.69)	0.0003	
	Asian	10/ 65 (15.4)	NE (NE, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	3/ 27 (11.1)	NE (26.9, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.5961
	0	30/ 257 (11.7)	NE (NE, NE)	1/ 102 (1.0)	NE (NE, NE)	10.98 (1.50, 80.57)	0.0031	
	1/2	33/ 187 (17.6)	NE (NE, NE)	3/ 120 (2.5)	NE (83.7, NE)	5.71 (1.75, 18.70)	0.0011	
	Bone-only disease at baseline							0.6765
	Yes	13/ 103 (12.6)	NE (NE, NE)	1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)	4.31 (0.56, 33.17)	0.1253	
	No	50/ 341 (14.7)	NE (NE, NE)	3/ 174 (1.7)	NE (83.7, NE)	7.73 (2.41, 24.79)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9495
	1	16/ 138 (11.6)	NE (NE, NE)	1/ 66 (1.5)	NE (NE, NE)	6.29 (0.83, 47.55)	0.0410	
	2	21/ 117 (17.9)	NE (NE, NE)	0/ 52 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	>=3	26/ 189 (13.8)	NE (NE, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (83.7, NE)	4.43 (1.34, 14.64)	0.0076	
	Measureable Disease							0.6821
	Yes	50/ 338 (14.8)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (83.7, NE)	7.71 (2.40, 24.73)	<.0001	
	No	13/ 106 (12.3)	NE (NE, NE)	1/ 51 (2.0)	NE (NE, NE)	4.28 (0.55, 32.95)	0.1283	
	Prior Chemotherapy							0.3122
	Yes	30/ 213 (14.1)	NE (NE, NE)	3/ 109 (2.8)	NE (NE, NE)	4.59 (1.40, 15.08)	0.0058	
	No	33/ 231 (14.3)	NE (NE, NE)	1/ 113 (0.9)	NE (83.7, NE)	13.60 (1.86, 99.50)	0.0008	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7104
	Aromatase-Inhibitor	17/ 91 (18.7)	NE (NE, NE)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	7.76 (1.03, 58.39)	0.0185	
	Anti-estrogen	14/ 155 (9.0)	NE (NE, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (45.0, NE)	2.71 (0.61, 12.00)	0.1727	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (0.6, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Eye disorders	Disease Site [Stratification]							0.2714
	Visceral	51/ 217 (23.5)	NE (51.8, NE)	19/ 111 (17.1)	NE (52.1, NE)	1.19 (0.70, 2.02)	0.5203	
	Non-Visceral	73/ 227 (32.2)	65.7 (46.6, NE)	18/ 111 (16.2)	90.5 (73.9, NE)	1.77 (1.05, 2.96)	0.0286	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.0167
	De Novo Metastatic	35/ 148 (23.6)	NE (79.2, NE)	20/ 74 (27.0)	73.9 (38.0, NE)	0.80 (0.46, 1.39)	0.4379	
	<= 12 Months	19/ 89 (21.3)	NE (34.8, NE)	5/ 44 (11.4)	NE (NE, NE)	1.44 (0.53, 3.87)	0.4688	
	> 12 Months	70/ 207 (33.8)	51.8 (43.8, NE)	12/ 104 (11.5)	NE (NE, NE)	2.69 (1.46, 4.97)	0.0010	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.0367
	Prior Hormonal Therapy	76/ 253 (30.0)	65.0 (43.8, NE)	15/ 127 (11.8)	NE (NE, NE)	2.20 (1.26, 3.83)	0.0042	
	No Prior Hormonal Therapy	48/ 191 (25.1)	NE (60.9, NE)	22/ 95 (23.2)	73.9 (40.7, NE)	0.96 (0.58, 1.60)	0.8844	
	Age							0.3710
	<65 years	69/ 263 (26.2)	79.2 (51.8, NE)	19/ 141 (13.5)	90.5 (90.5, NE)	1.69 (1.02, 2.82)	0.0399	
	>=65 years	55/ 181 (30.4)	NE (44.9, NE)	18/ 81 (22.2)	73.9 (40.7, NE)	1.23 (0.72, 2.09)	0.4544	
	Region							0.3864
	North America	57/ 168 (33.9)	34.8 (25.4, 79.2)	22/ 99 (22.2)	90.5 (40.7, NE)	1.34 (0.82, 2.19)	0.2427	
	Europe	52/ 212 (24.5)	NE (60.9, NE)	14/ 95 (14.7)	NE (73.9, NE)	1.48 (0.82, 2.67)	0.1923	
	Asia Pacific	15/ 64 (23.4)	NE (NE, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	6.58 (0.87, 49.95)	0.0354	
	Race							0.9565
	White	97/ 344 (28.2)	79.2 (50.2, NE)	30/ 172 (17.4)	90.5 (73.9, NE)	1.40 (0.93, 2.12)	0.1022	
	Asian	16/ 65 (24.6)	NE (44.9, NE)	3/ 30 (10.0)	NE (NE, NE)	2.09 (0.61, 7.20)	0.2329	
	Black	4/ 8 (50.0)	31.1 (0.9, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (0.9, NE)	1.45 (0.16, 13.06)	0.7173	
	Other	7/ 27 (25.9)	NE (11.1, NE)	3/ 17 (17.6)	NE (NE, NE)	1.48 (0.38, 5.74)	0.5674	
	ECOG Performance Status							0.9732
	0	74/ 257 (28.8)	NE (44.9, NE)	19/ 102 (18.6)	NE (90.5, NE)	1.48 (0.90, 2.46)	0.1215	
	1/2	50/ 187 (26.7)	65.7 (50.2, NE)	18/ 120 (15.0)	73.9 (40.7, NE)	1.44 (0.84, 2.48)	0.1848	
	Bone-only disease at baseline							0.9338
	Yes	32/ 103 (31.1)	60.9 (44.9, NE)	8/ 48 (16.7)	NE (NE, NE)	1.41 (0.65, 3.07)	0.3870	
	No	92/ 341 (27.0)	NE (51.8, NE)	29/ 174 (16.7)	90.5 (73.9, NE)	1.49 (0.98, 2.27)	0.0588	
	Number of disease sites							0.7899
	1	43/ 138 (31.2)	60.9 (36.9, NE)	10/ 66 (15.2)	NE (NE, NE)	1.76 (0.88, 3.50)	0.1050	
	2	28/ 117 (23.9)	NE (51.2, NE)	8/ 52 (15.4)	NE (40.7, NE)	1.25 (0.57, 2.77)	0.5778	
	>=3	53/ 189 (28.0)	NE (43.8, NE)	19/ 104 (18.3)	90.5 (52.1, NE)	1.46 (0.86, 2.46)	0.1577	
	Measureable Disease							0.8392
	Yes	90/ 338 (26.6)	NE (65.0, NE)	29/ 171 (17.0)	90.5 (73.9, NE)	1.45 (0.95, 2.20)	0.0820	
	No	34/ 106 (32.1)	60.9 (44.9, NE)	8/ 51 (15.7)	NE (NE, NE)	1.54 (0.71, 3.34)	0.2721	
	Prior Chemotherapy							0.3016
	Yes	59/ 213 (27.7)	NE (49.8, NE)	14/ 109 (12.8)	NE (NE, NE)	1.88 (1.05, 3.37)	0.0313	
	No	65/ 231 (28.1)	79.2 (50.2, NE)	23/ 113 (20.4)	90.5 (52.1, NE)	1.25 (0.77, 2.01)	0.3640	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6525
	Aromatase-Inhibitor	30/ 91 (33.0)	44.9 (26.1, NE)	5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)	2.71 (1.05, 7.00)	0.0312	
	Anti-estrogen	43/ 155 (27.7)	NE (51.2, NE)	9/ 75 (12.0)	NE (NE, NE)	1.98 (0.96, 4.08)	0.0577	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.9, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (0.3, NE)	1.37 (0.09, 21.95)	0.8236	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Eye disorders, PT: Lacrimation increased	Disease Site [Stratification]							0.9861
	Visceral	15/ 217 (6.9)	NE (NE, NE)	2/ 111 (1.8)	NE (NE, NE)	3.23 (0.74, 14.15)	0.1002	
	Non-Visceral	18/ 227 (7.9)	NE (NE, NE)	0/ 111 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.8829
	De Novo Metastatic	11/ 148 (7.4)	NE (NE, NE)	1/ 74 (1.4)	NE (NE, NE)	5.03 (0.65, 39.01)	0.0853	
	<= 12 Months	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (NE, NE)	2.77 (0.34, 22.61)	0.3210	
	> 12 Months	15/ 207 (7.2)	NE (NE, NE)	0/ 104 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9691
	Prior Hormonal Therapy	18/ 253 (7.1)	NE (NE, NE)	1/ 127 (0.8)	NE (NE, NE)	7.46 (0.99, 55.97)	0.0215	
	No Prior Hormonal Therapy	15/ 191 (7.9)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	6.53 (0.86, 49.49)	0.0363	
	Age							0.8246
	<65 years	18/ 263 (6.8)	NE (NE, NE)	1/ 141 (0.7)	NE (NE, NE)	8.21 (1.10, 61.57)	0.0144	
	>=65 years	15/ 181 (8.3)	NE (NE, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	5.79 (0.76, 43.88)	0.0540	
	Region							0.9999
	North America	14/ 168 (8.3)	NE (NE, NE)	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Europe	16/ 212 (7.5)	NE (NE, NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE, NE)	3.12 (0.72, 13.61)	0.1094	
	Asia Pacific	3/ 64 (4.7)	NE (NE, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Race							1.0000
	White	26/ 344 (7.6)	NE (NE, NE)	2/ 172 (1.2)	NE (NE, NE)	5.46 (1.29, 23.01)	0.0094	
	Asian	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	4/ 27 (14.8)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.9875
	0	23/ 257 (8.9)	NE (NE, NE)	2/ 102 (2.0)	NE (NE, NE)	4.22 (1.00, 17.92)	0.0334	
	1/2	10/ 187 (5.3)	NE (NE, NE)	0/ 120 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Bone-only disease at baseline							0.9875
	Yes	7/ 103 (6.8)	NE (NE, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	26/ 341 (7.6)	NE (NE, NE)	2/ 174 (1.1)	NE (NE, NE)	5.93 (1.41, 24.99)	0.0059	
	Number of disease sites							0.9224
	1	12/ 138 (8.7)	NE (NE, NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	9/ 117 (7.7)	NE (NE, NE)	1/ 52 (1.9)	NE (NE, NE)	3.10 (0.39, 24.78)	0.2602	
	>=3	12/ 189 (6.3)	NE (NE, NE)	1/ 104 (1.0)	NE (NE, NE)	5.76 (0.75, 44.38)	0.0569	
	Measureable Disease							0.9869
	Yes	25/ 338 (7.4)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	5.67 (1.34, 23.94)	0.0077	
	No	8/ 106 (7.5)	NE (NE, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9595
	Yes	16/ 213 (7.5)	NE (NE, NE)	1/ 109 (0.9)	NE (NE, NE)	6.96 (0.92, 52.54)	0.0286	
	No	17/ 231 (7.4)	NE (NE, NE)	1/ 113 (0.9)	NE (NE, NE)	7.09 (0.94, 53.29)	0.0264	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							1.0000
	Aromatase-Inhibitor	5/ 91 (5.5)	NE (NE, NE)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	12/ 155 (7.7)	NE (NE, NE)	1/ 75 (1.3)	NE (NE, NE)	4.88 (0.63, 37.61)	0.0921	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.9, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders	Disease Site [Stratification]							0.6788
	Visceral	150/ 217 (69.1)	2.8 (1.4, 5.4)	60/ 111 (54.1)	10.4 (2.7, 18.1)	1.30 (0.96, 1.75)	0.0889	
	Non-Visceral	181/ 227 (79.7)	1.8 (1.0, 3.2)	71/ 111 (64.0)	4.6 (1.8, 12.3)	1.42 (1.08, 1.87)	0.0117	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.1299
	De Novo Metastatic	103/ 148 (69.6)	3.6 (1.8, 5.3)	48/ 74 (64.9)	7.2 (1.7, 12.9)	1.11 (0.79, 1.57)	0.5399	
	<= 12 Months	59/ 89 (66.3)	3.5 (1.0, 7.1)	25/ 44 (56.8)	5.0 (1.1, NE)	1.21 (0.76, 1.93)	0.4292	
	> 12 Months	169/ 207 (81.6)	1.4 (1.0, 2.0)	58/ 104 (55.8)	6.5 (2.7, 16.4)	1.71 (1.27, 2.30)	0.0004	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.7211
	Prior Hormonal Therapy	197/ 253 (77.9)	1.6 (1.0, 2.7)	76/ 127 (59.8)	3.9 (1.7, 11.0)	1.41 (1.08, 1.83)	0.0114	
	No Prior Hormonal Therapy	134/ 191 (70.2)	3.6 (1.8, 5.9)	55/ 95 (57.9)	10.1 (4.0, 18.1)	1.31 (0.96, 1.80)	0.0891	
	Age							0.2498
	<65 years	186/ 263 (70.7)	3.1 (1.6, 4.2)	83/ 141 (58.9)	6.5 (1.8, 10.5)	1.24 (0.95, 1.60)	0.1092	
	>=65 years	145/ 181 (80.1)	1.6 (0.9, 2.6)	48/ 81 (59.3)	8.3 (2.8, 15.4)	1.58 (1.14, 2.19)	0.0055	
	Region							0.1934
	North America	146/ 168 (86.9)	1.3 (0.8, 2.5)	72/ 99 (72.7)	1.7 (0.9, 6.4)	1.28 (0.96, 1.69)	0.0884	
	Europe	131/ 212 (61.8)	6.3 (1.9, 10.7)	45/ 95 (47.4)	39.6 (4.0, NE)	1.40 (1.00, 1.97)	0.0499	
	Asia Pacific	54/ 64 (84.4)	1.5 (0.6, 5.2)	14/ 28 (50.0)	18.1 (1.9, NE)	2.27 (1.25, 4.10)	0.0054	
	Race							0.4767
	White	254/ 344 (73.8)	1.7 (1.1, 3.1)	101/ 172 (58.7)	6.4 (2.8, 12.3)	1.37 (1.09, 1.72)	0.0077	
	Asian	51/ 65 (78.5)	4.6 (2.6, 6.9)	17/ 30 (56.7)	10.5 (1.8, 47.4)	1.49 (0.86, 2.60)	0.1519	
	Black	5/ 8 (62.5)	0.6 (0.1, NE)	3/ 3 (100.0)	0.4 (0.0, 12.5)	0.56 (0.13, 2.35)	0.4196	
	Other	21/ 27 (77.8)	2.6 (0.6, 6.7)	10/ 17 (58.8)	4.0 (0.5, NE)	1.55 (0.73, 3.31)	0.2458	
	ECOG Performance Status							0.2279
	0	207/ 257 (80.5)	1.6 (0.9, 2.7)	63/ 102 (61.8)	4.0 (1.7, 8.9)	1.50 (1.13, 1.99)	0.0048	
	1/2	124/ 187 (66.3)	3.6 (1.8, 7.4)	68/ 120 (56.7)	10.1 (3.3, 15.4)	1.17 (0.87, 1.57)	0.3079	
	Bone-only disease at baseline							0.8450
	Yes	85/ 103 (82.5)	1.6 (0.5, 3.7)	31/ 48 (64.6)	4.0 (0.9, 12.3)	1.40 (0.93, 2.11)	0.1112	
	No	246/ 341 (72.1)	2.6 (1.4, 3.7)	100/ 174 (57.5)	7.2 (3.4, 13.1)	1.35 (1.07, 1.70)	0.0116	
	Number of disease sites							0.5546
	1	110/ 138 (79.7)	1.6 (0.8, 3.1)	41/ 66 (62.1)	5.5 (1.4, 12.3)	1.48 (1.04, 2.13)	0.0305	
	2	88/ 117 (75.2)	1.9 (1.0, 5.2)	33/ 52 (63.5)	1.9 (0.9, 16.4)	1.12 (0.75, 1.68)	0.5836	
	>=3	133/ 189 (70.4)	3.4 (1.3, 5.1)	57/ 104 (54.8)	11.0 (3.9, 24.3)	1.41 (1.03, 1.92)	0.0286	
	Measureable Disease							0.9311
	Yes	243/ 338 (71.9)	2.6 (1.4, 3.7)	97/ 171 (56.7)	8.3 (3.5, 16.3)	1.37 (1.08, 1.73)	0.0086	
	No	88/ 106 (83.0)	1.6 (0.5, 3.5)	34/ 51 (66.7)	3.5 (0.9, 12.3)	1.33 (0.89, 1.98)	0.1612	
	Prior Chemotherapy							0.8448
	Yes	162/ 213 (76.1)	1.1 (0.8, 2.0)	66/ 109 (60.6)	3.9 (1.3, 16.3)	1.34 (1.00, 1.78)	0.0476	
	No	169/ 231 (73.2)	3.3 (1.9, 5.1)	65/ 113 (57.5)	8.3 (3.9, 15.4)	1.41 (1.06, 1.88)	0.0178	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7569
	Aromatase-Inhibitor	78/ 91 (85.7)	0.8 (0.5, 1.6)	30/ 45 (66.7)	1.8 (0.4, 6.5)	1.34 (0.88, 2.04)	0.1732	
	Anti-estrogen	114/ 155 (73.5)	1.9 (1.0, 3.5)	41/ 75 (54.7)	7.2 (1.8, 39.8)	1.52 (1.06, 2.18)	0.0206	
	Other	4/ 4 (100.0)	4.7 (0.1, 48.7)	5/ 6 (83.3)	2.9 (0.2, 10.4)	0.79 (0.19, 3.36)	0.7532	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain	Disease Site [Stratification]							0.6809
	Visceral	30/ 217 (13.8)	NE (NE, NE)	6/ 111 (5.4)	NE (NE, NE)	2.16 (0.89, 5.20)	0.0795	
	Non-Visceral	37/ 227 (16.3)	NE (NE, NE)	9/ 111 (8.1)	NE (NE, NE)	1.59 (0.76, 3.30)	0.2102	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4894
	De Novo Metastatic	16/ 148 (10.8)	NE (NE, NE)	6/ 74 (8.1)	NE (NE, NE)	1.19 (0.47, 3.05)	0.7142	
	<= 12 Months	12/ 89 (13.5)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (NE, NE)	4.25 (0.54, 33.15)	0.1335	
	> 12 Months	39/ 207 (18.8)	NE (NE, NE)	8/ 104 (7.7)	NE (NE, NE)	1.90 (0.88, 4.09)	0.0938	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.4948
	Prior Hormonal Therapy	44/ 253 (17.4)	NE (NE, NE)	8/ 127 (6.3)	NE (NE, NE)	2.07 (0.97, 4.41)	0.0555	
	No Prior Hormonal Therapy	23/ 191 (12.0)	NE (NE, NE)	7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	1.43 (0.62, 3.35)	0.4012	
	Age							0.0979
	<65 years	40/ 263 (15.2)	NE (NE, NE)	6/ 141 (4.3)	NE (NE, NE)	2.68 (1.13, 6.36)	0.0196	
	>=65 years	27/ 181 (14.9)	NE (NE, NE)	9/ 81 (11.1)	NE (NE, NE)	1.14 (0.54, 2.43)	0.7327	
	Region							0.9997
	North America	35/ 168 (20.8)	NE (44.9, NE)	9/ 99 (9.1)	NE (NE, NE)	1.73 (0.83, 3.62)	0.1373	
	Europe	29/ 212 (13.7)	NE (NE, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	1.89 (0.78, 4.56)	0.1502	
	Asia Pacific	3/ 64 (4.7)	NE (NE, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Race							0.8441
	White	55/ 344 (16.0)	NE (NE, NE)	14/ 172 (8.1)	NE (NE, NE)	1.57 (0.87, 2.82)	0.1306	
	Asian	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Black	1/ 8 (12.5)	NE (4.4, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	7/ 27 (25.9)	64.3 (52.3, NE)	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	3.93 (0.47, 32.67)	0.1712	
	ECOG Performance Status							0.9705
	0	38/ 257 (14.8)	NE (NE, NE)	7/ 102 (6.9)	NE (NE, NE)	1.84 (0.82, 4.14)	0.1315	
	1/2	29/ 187 (15.5)	NE (NE, NE)	8/ 120 (6.7)	NE (NE, NE)	1.78 (0.81, 3.90)	0.1474	
	Bone-only disease at baseline							0.9818
	Yes	21/ 103 (20.4)	NE (66.5, NE)	4/ 48 (8.3)	NE (39.6, NE)	1.70 (0.58, 5.00)	0.3282	
	No	46/ 341 (13.5)	NE (NE, NE)	11/ 174 (6.3)	NE (NE, NE)	1.81 (0.93, 3.49)	0.0750	
	Number of disease sites							0.7910
	1	26/ 138 (18.8)	NE (66.5, NE)	6/ 66 (9.1)	NE (NE, NE)	1.56 (0.64, 3.80)	0.3262	
	2	17/ 117 (14.5)	NE (NE, NE)	2/ 52 (3.8)	NE (NE, NE)	2.99 (0.68, 13.01)	0.1261	
	>=3	24/ 189 (12.7)	NE (NE, NE)	7/ 104 (6.7)	NE (NE, NE)	1.66 (0.72, 3.86)	0.2327	
	Measureable Disease							0.6109
	Yes	46/ 338 (13.6)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (NE, NE)	1.98 (1.00, 3.94)	0.0460	
	No	21/ 106 (19.8)	NE (66.5, NE)	5/ 51 (9.8)	NE (39.6, NE)	1.37 (0.51, 3.67)	0.5298	
	Prior Chemotherapy							0.0653
	Yes	40/ 213 (18.8)	NE (66.5, NE)	5/ 109 (4.6)	NE (NE, NE)	3.11 (1.22, 7.93)	0.0122	
	No	27/ 231 (11.7)	NE (NE, NE)	10/ 113 (8.8)	NE (NE, NE)	1.10 (0.53, 2.27)	0.8049	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1352
	Aromatase-Inhibitor	19/ 91 (20.9)	NE (64.3, NE)	5/ 45 (11.1)	NE (39.6, NE)	1.48 (0.55, 4.00)	0.4336	
	Anti-estrogen	24/ 155 (15.5)	NE (NE, NE)	1/ 75 (1.3)	NE (NE, NE)	8.67 (1.17, 64.26)	0.0109	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (14.8, NE)	2/ 6 (33.3)	19.4 (3.6, 19.4)	0.26 (0.02, 3.26)	0.2719	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Disease Site [Stratification]							0.2150
	Visceral	70/ 217 (32.3)	NE (NE, NE)	30/ 111 (27.0)	NE (NE, NE)	1.12 (0.73, 1.72)	0.6019	
	Non-Visceral	98/ 227 (43.2)	81.3 (25.2, NE)	30/ 111 (27.0)	NE (NE, NE)	1.63 (1.08, 2.45)	0.0188	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.1844
	De Novo Metastatic	48/ 148 (32.4)	NE (80.2, NE)	20/ 74 (27.0)	NE (NE, NE)	1.17 (0.69, 1.96)	0.5627	
	<= 12 Months	28/ 89 (31.5)	NE (NE, NE)	14/ 44 (31.8)	NE (9.9, NE)	0.88 (0.46, 1.68)	0.7018	
	> 12 Months	92/ 207 (44.4)	81.3 (17.7, NE)	26/ 104 (25.0)	NE (NE, NE)	1.80 (1.16, 2.78)	0.0074	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9849
	Prior Hormonal Therapy	104/ 253 (41.1)	NE (22.2, NE)	37/ 127 (29.1)	NE (NE, NE)	1.39 (0.96, 2.03)	0.0829	
	No Prior Hormonal Therapy	64/ 191 (33.5)	NE (80.2, NE)	23/ 95 (24.2)	NE (NE, NE)	1.34 (0.83, 2.15)	0.2307	
	Age							0.8776
	<65 years	95/ 263 (36.1)	NE (81.3, NE)	36/ 141 (25.5)	NE (NE, NE)	1.39 (0.95, 2.04)	0.0924	
	>=65 years	73/ 181 (40.3)	NE (26.3, NE)	24/ 81 (29.6)	NE (NE, NE)	1.33 (0.84, 2.11)	0.2256	
	Region							0.0760
	North America	81/ 168 (48.2)	22.5 (10.4, NE)	38/ 99 (38.4)	NE (11.0, NE)	1.18 (0.80, 1.73)	0.4070	
	Europe	62/ 212 (29.2)	NE (NE, NE)	21/ 95 (22.1)	NE (NE, NE)	1.30 (0.79, 2.13)	0.2994	
	Asia Pacific	25/ 64 (39.1)	NE (12.5, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	12.55 (1.70, 92.70)	0.0014	
	Race							0.6836
	White	136/ 344 (39.5)	NE (40.5, NE)	49/ 172 (28.5)	NE (NE, NE)	1.36 (0.98, 1.88)	0.0665	
	Asian	20/ 65 (30.8)	NE (43.0, NE)	4/ 30 (13.3)	NE (NE, NE)	2.29 (0.78, 6.73)	0.1195	
	Black	3/ 8 (37.5)	NE (0.1, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (0.0, NE)	1.04 (0.11, 10.14)	0.9740	
	Other	9/ 27 (33.3)	NE (2.6, NE)	6/ 17 (35.3)	NE (1.8, NE)	0.92 (0.33, 2.58)	0.8705	
	ECOG Performance Status							0.4859
	0	108/ 257 (42.0)	NE (26.3, NE)	30/ 102 (29.4)	NE (NE, NE)	1.48 (0.98, 2.21)	0.0582	
	1/2	60/ 187 (32.1)	NE (80.2, NE)	30/ 120 (25.0)	NE (NE, NE)	1.18 (0.76, 1.83)	0.4667	
	Bone-only disease at baseline							0.7483
	Yes	44/ 103 (42.7)	81.3 (23.3, NE)	13/ 48 (27.1)	NE (NE, NE)	1.48 (0.80, 2.76)	0.2161	
	No	124/ 341 (36.4)	NE (80.2, NE)	47/ 174 (27.0)	NE (NE, NE)	1.33 (0.95, 1.86)	0.0931	
	Number of disease sites							0.1686
	1	59/ 138 (42.8)	81.3 (23.3, NE)	16/ 66 (24.2)	NE (NE, NE)	1.79 (1.03, 3.11)	0.0370	
	2	44/ 117 (37.6)	NE (22.5, NE)	21/ 52 (40.4)	28.5 (10.4, NE)	0.90 (0.53, 1.51)	0.6741	
	>=3	65/ 189 (34.4)	NE (43.0, NE)	23/ 104 (22.1)	NE (NE, NE)	1.50 (0.93, 2.41)	0.0934	
	Measureable Disease							0.9917
	Yes	123/ 338 (36.4)	NE (80.2, NE)	45/ 171 (26.3)	NE (NE, NE)	1.37 (0.97, 1.93)	0.0701	
	No	45/ 106 (42.5)	NE (23.3, NE)	15/ 51 (29.4)	NE (NE, NE)	1.35 (0.75, 2.44)	0.3140	
	Prior Chemotherapy							0.6152
	Yes	90/ 213 (42.3)	81.3 (17.7, NE)	35/ 109 (32.1)	NE (NE, NE)	1.30 (0.88, 1.93)	0.1865	
	No	78/ 231 (33.8)	NE (80.2, NE)	25/ 113 (22.1)	NE (NE, NE)	1.49 (0.95, 2.33)	0.0828	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5349
	Aromatase-Inhibitor	42/ 91 (46.2)	26.9 (11.1, NE)	14/ 45 (31.1)	NE (17.1, NE)	1.42 (0.77, 2.60)	0.2543	
	Anti-estrogen	61/ 155 (39.4)	NE (21.8, NE)	20/ 75 (26.7)	NE (NE, NE)	1.50 (0.91, 2.49)	0.1132	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (0.6, NE)	3/ 6 (50.0)	10.4 (0.5, NE)	0.39 (0.04, 3.85)	0.4033	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Stomatitis	Disease Site [Stratification]							0.8410
	Visceral	28/ 217 (12.9)	NE (NE, NE)	6/ 111 (5.4)	NE (NE, NE)	2.25 (0.93, 5.44)	0.0640	
	Non-Visceral	48/ 227 (21.1)	NE (NE, NE)	9/ 111 (8.1)	NE (61.9, NE)	2.48 (1.22, 5.07)	0.0096	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.6286
	De Novo Metastatic	22/ 148 (14.9)	NE (NE, NE)	5/ 74 (6.8)	NE (61.9, NE)	2.15 (0.81, 5.68)	0.1135	
	<= 12 Months	15/ 89 (16.9)	NE (NE, NE)	4/ 44 (9.1)	NE (NE, NE)	1.58 (0.52, 4.79)	0.4121	
	> 12 Months	39/ 207 (18.8)	NE (NE, NE)	6/ 104 (5.8)	NE (NE, NE)	3.16 (1.34, 7.47)	0.0056	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.4682
	Prior Hormonal Therapy	44/ 253 (17.4)	NE (NE, NE)	10/ 127 (7.9)	NE (NE, NE)	2.06 (1.03, 4.09)	0.0356	
	No Prior Hormonal Therapy	32/ 191 (16.8)	NE (NE, NE)	5/ 95 (5.3)	NE (61.9, NE)	3.04 (1.18, 7.80)	0.0151	
	Age							0.1705
	<65 years	44/ 263 (16.7)	NE (NE, NE)	12/ 141 (8.5)	NE (61.9, NE)	1.81 (0.95, 3.43)	0.0655	
	>=65 years	32/ 181 (17.7)	NE (NE, NE)	3/ 81 (3.7)	NE (NE, NE)	4.72 (1.44, 15.41)	0.0046	
	Region							0.7524
	North America	32/ 168 (19.0)	NE (NE, NE)	9/ 99 (9.1)	NE (61.9, NE)	1.97 (0.94, 4.13)	0.0671	
	Europe	23/ 212 (10.8)	NE (NE, NE)	3/ 95 (3.2)	NE (NE, NE)	3.33 (1.00, 11.11)	0.0373	
	Asia Pacific	21/ 64 (32.8)	NE (23.8, NE)	3/ 28 (10.7)	NE (NE, NE)	2.88 (0.86, 9.71)	0.0732	
	Race							0.8789
	White	49/ 344 (14.2)	NE (NE, NE)	12/ 172 (7.0)	NE (NE, NE)	1.91 (1.02, 3.59)	0.0411	
	Asian	23/ 65 (35.4)	48.7 (20.6, NE)	3/ 30 (10.0)	NE (NE, NE)	3.29 (0.98, 10.98)	0.0405	
	Black	1/ 8 (12.5)	NE (2.7, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.6536
	0	52/ 257 (20.2)	NE (NE, NE)	8/ 102 (7.8)	NE (61.9, NE)	2.56 (1.22, 5.40)	0.0101	
	1/2	24/ 187 (12.8)	NE (NE, NE)	7/ 120 (5.8)	NE (NE, NE)	2.03 (0.87, 4.72)	0.0939	
	Bone-only disease at baseline							0.7963
	Yes	20/ 103 (19.4)	NE (NE, NE)	3/ 48 (6.3)	NE (NE, NE)	2.68 (0.79, 9.03)	0.0983	
	No	56/ 341 (16.4)	NE (NE, NE)	12/ 174 (6.9)	NE (NE, NE)	2.29 (1.22, 4.27)	0.0076	
	Number of disease sites							0.9449
	1	29/ 138 (21.0)	NE (NE, NE)	5/ 66 (7.6)	NE (NE, NE)	2.73 (1.06, 7.05)	0.0309	
	2	21/ 117 (17.9)	NE (NE, NE)	4/ 52 (7.7)	NE (NE, NE)	2.18 (0.75, 6.35)	0.1439	
	>=3	26/ 189 (13.8)	NE (NE, NE)	6/ 104 (5.8)	NE (NE, NE)	2.25 (0.93, 5.47)	0.0658	
	Measureable Disease							0.7688
	Yes	56/ 338 (16.6)	NE (NE, NE)	11/ 171 (6.4)	NE (NE, NE)	2.49 (1.30, 4.75)	0.0042	
	No	20/ 106 (18.9)	NE (NE, NE)	4/ 51 (7.8)	NE (NE, NE)	2.04 (0.70, 5.98)	0.1851	
	Prior Chemotherapy							0.1758
	Yes	36/ 213 (16.9)	NE (NE, NE)	10/ 109 (9.2)	NE (NE, NE)	1.71 (0.85, 3.46)	0.1278	
	No	40/ 231 (17.3)	NE (NE, NE)	5/ 113 (4.4)	NE (61.9, NE)	3.75 (1.48, 9.49)	0.0028	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8482
	Aromatase-Inhibitor	16/ 91 (17.6)	NE (NE, NE)	4/ 45 (8.9)	NE (NE, NE)	1.74 (0.58, 5.21)	0.3172	
	Anti-estrogen	25/ 155 (16.1)	NE (NE, NE)	4/ 75 (5.3)	NE (NE, NE)	3.01 (1.05, 8.66)	0.0313	
	Other	3/ 4 (75.0)	27.1 (0.4, 48.7)	2/ 6 (33.3)	NE (1.1, NE)	1.61 (0.23, 11.47)	0.6332	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions	Disease Site [Stratification]							0.9045
	Visceral	150/ 217 (69.1)	3.9 (2.1, 7.7)	61/ 111 (55.0)	7.4 (3.7, 13.6)	1.26 (0.94, 1.70)	0.1241	
	Non-Visceral	170/ 227 (74.9)	3.5 (2.1, 6.5)	71/ 111 (64.0)	6.5 (2.9, 10.6)	1.23 (0.93, 1.62)	0.1465	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4460
	De Novo Metastatic	102/ 148 (68.9)	5.1 (2.7, 9.3)	38/ 74 (51.4)	22.2 (5.3, 78.8)	1.44 (0.99, 2.09)	0.0547	
	<= 12 Months	64/ 89 (71.9)	2.1 (1.0, 6.7)	25/ 44 (56.8)	6.5 (1.5, NE)	1.39 (0.88, 2.21)	0.1593	
	> 12 Months	154/ 207 (74.4)	3.2 (1.9, 6.7)	69/ 104 (66.3)	4.1 (2.5, 8.9)	1.07 (0.80, 1.42)	0.6452	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.3981
	Prior Hormonal Therapy	185/ 253 (73.1)	2.8 (1.5, 5.1)	81/ 127 (63.8)	4.9 (2.8, 7.8)	1.16 (0.89, 1.51)	0.2733	
	No Prior Hormonal Therapy	135/ 191 (70.7)	5.1 (2.8, 8.0)	51/ 95 (53.7)	10.6 (4.9, 49.9)	1.38 (1.00, 1.91)	0.0482	
	Age							0.1096
	<65 years	192/ 263 (73.0)	3.5 (2.1, 6.7)	79/ 141 (56.0)	8.2 (4.1, 21.4)	1.41 (1.08, 1.83)	0.0106	
	>=65 years	128/ 181 (70.7)	3.9 (1.9, 6.8)	53/ 81 (65.4)	4.9 (1.5, 8.9)	1.01 (0.73, 1.40)	0.9407	
	Region							0.9358
	North America	133/ 168 (79.2)	2.1 (1.3, 3.5)	68/ 99 (68.7)	5.3 (1.6, 7.8)	1.26 (0.94, 1.68)	0.1234	
	Europe	151/ 212 (71.2)	4.6 (2.1, 7.7)	52/ 95 (54.7)	10.2 (3.6, 36.6)	1.37 (1.00, 1.88)	0.0486	
	Asia Pacific	36/ 64 (56.3)	21.6 (7.6, 62.1)	12/ 28 (42.9)	29.4 (3.7, NE)	1.21 (0.62, 2.33)	0.5730	
	Race							0.9015
	White	255/ 344 (74.1)	3.3 (2.1, 5.1)	106/ 172 (61.6)	7.3 (4.1, 10.1)	1.26 (1.01, 1.58)	0.0437	
	Asian	35/ 65 (53.8)	21.6 (7.7, 62.7)	13/ 30 (43.3)	NE (2.6, NE)	1.08 (0.57, 2.05)	0.8179	
	Black	6/ 8 (75.0)	1.0 (0.1, NE)	2/ 3 (66.7)	2.9 (0.0, NE)	1.35 (0.26, 6.90)	0.7167	
	Other	24/ 27 (88.9)	1.0 (0.5, 2.5)	11/ 17 (64.7)	1.4 (0.5, NE)	1.61 (0.79, 3.31)	0.1856	
	ECOG Performance Status							0.7880
	0	193/ 257 (75.1)	2.8 (1.6, 4.8)	68/ 102 (66.7)	4.9 (1.9, 8.8)	1.19 (0.90, 1.56)	0.2286	
	1/2	127/ 187 (67.9)	5.3 (3.1, 9.3)	64/ 120 (53.3)	9.4 (4.2, 29.0)	1.26 (0.93, 1.70)	0.1339	
	Bone-only disease at baseline							0.9158
	Yes	84/ 103 (81.6)	2.5 (1.4, 3.7)	33/ 48 (68.8)	3.6 (1.3, 10.2)	1.22 (0.82, 1.83)	0.3263	
	No	236/ 341 (69.2)	5.1 (2.8, 7.6)	99/ 174 (56.9)	7.5 (4.9, 13.6)	1.24 (0.98, 1.57)	0.0716	
	Number of disease sites							0.1143
	1	112/ 138 (81.2)	2.5 (1.6, 4.6)	45/ 66 (68.2)	3.7 (1.8, 10.2)	1.32 (0.93, 1.87)	0.1150	
	2	76/ 117 (65.0)	7.6 (3.3, 16.4)	34/ 52 (65.4)	5.3 (1.4, 13.6)	0.85 (0.56, 1.28)	0.4289	
	>=3	132/ 189 (69.8)	3.8 (1.9, 7.8)	53/ 104 (51.0)	10.8 (4.9, 78.8)	1.47 (1.07, 2.03)	0.0160	
	Measureable Disease							0.8838
	Yes	234/ 338 (69.2)	5.1 (2.8, 7.6)	98/ 171 (57.3)	7.5 (4.9, 13.6)	1.23 (0.97, 1.55)	0.0903	
	No	86/ 106 (81.1)	2.5 (1.4, 3.7)	34/ 51 (66.7)	3.7 (1.3, 10.2)	1.28 (0.86, 1.91)	0.2209	
	Prior Chemotherapy							0.4080
	Yes	156/ 213 (73.2)	2.4 (1.5, 5.1)	71/ 109 (65.1)	4.9 (2.8, 9.4)	1.15 (0.87, 1.53)	0.3344	
	No	164/ 231 (71.0)	5.1 (2.9, 7.8)	61/ 113 (54.0)	8.9 (3.7, 29.4)	1.35 (1.01, 1.82)	0.0416	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4437
	Aromatase-Inhibitor	71/ 91 (78.0)	1.9 (1.0, 3.2)	34/ 45 (75.6)	3.4 (1.0, 4.9)	0.98 (0.65, 1.48)	0.9053	
	Anti-estrogen	111/ 155 (71.6)	3.5 (1.4, 8.3)	43/ 75 (57.3)	7.3 (3.1, 12.0)	1.33 (0.93, 1.89)	0.1128	
	Other	3/ 4 (75.0)	31.7 (0.5, 62.7)	4/ 6 (66.7)	1.1 (0.1, NE)	0.69 (0.13, 3.82)	0.6735	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Disease Site [Stratification]							0.6254
	Visceral	81/ 217 (37.3)	NE (27.8, NE)	31/ 111 (27.9)	NE (NE, NE)	1.28 (0.84, 1.93)	0.2459	
	Non-Visceral	100/ 227 (44.1)	50.9 (29.0, NE)	34/ 111 (30.6)	78.8 (46.0, NE)	1.44 (0.98, 2.13)	0.0631	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4700
	De Novo Metastatic	57/ 148 (38.5)	NE (25.7, NE)	23/ 74 (31.1)	78.8 (29.4, NE)	1.24 (0.76, 2.01)	0.3843	
	<= 12 Months	37/ 89 (41.6)	47.5 (24.0, NE)	16/ 44 (36.4)	NE (7.8, NE)	1.05 (0.58, 1.91)	0.8728	
	> 12 Months	87/ 207 (42.0)	NE (23.3, NE)	26/ 104 (25.0)	NE (NE, NE)	1.69 (1.09, 2.62)	0.0177	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.4831
	Prior Hormonal Therapy	106/ 253 (41.9)	51.4 (30.6, NE)	41/ 127 (32.3)	NE (NE, NE)	1.27 (0.88, 1.82)	0.1961	
	No Prior Hormonal Therapy	75/ 191 (39.3)	NE (27.1, NE)	24/ 95 (25.3)	78.8 (46.0, NE)	1.55 (0.98, 2.45)	0.0607	
	Age							0.7602
	<65 years	104/ 263 (39.5)	NE (32.4, NE)	41/ 141 (29.1)	NE (46.0, NE)	1.32 (0.92, 1.90)	0.1267	
	>=65 years	77/ 181 (42.5)	50.9 (25.7, NE)	24/ 81 (29.6)	78.8 (29.4, NE)	1.40 (0.88, 2.22)	0.1504	
	Region							0.7177
	North America	101/ 168 (60.1)	12.0 (3.8, 17.7)	44/ 99 (44.4)	13.8 (7.8, NE)	1.34 (0.94, 1.92)	0.0994	
	Europe	64/ 212 (30.2)	NE (NE, NE)	16/ 95 (16.8)	NE (78.8, NE)	1.79 (1.04, 3.11)	0.0346	
	Asia Pacific	16/ 64 (25.0)	NE (NE, NE)	5/ 28 (17.9)	NE (29.4, NE)	1.36 (0.50, 3.72)	0.5464	
	Race							0.6202
	White	146/ 344 (42.4)	50.9 (29.0, NE)	54/ 172 (31.4)	78.8 (46.0, NE)	1.31 (0.96, 1.79)	0.0897	
	Asian	17/ 65 (26.2)	NE (NE, NE)	6/ 30 (20.0)	NE (NE, NE)	1.27 (0.50, 3.24)	0.6091	
	Black	3/ 8 (37.5)	NE (0.1, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (0.0, NE)	0.93 (0.10, 8.96)	0.9482	
	Other	15/ 27 (55.6)	20.1 (2.1, NE)	4/ 17 (23.5)	NE (47.6, NE)	2.82 (0.94, 8.51)	0.0548	
	ECOG Performance Status							0.8393
	0	115/ 257 (44.7)	36.0 (23.3, NE)	36/ 102 (35.3)	NE (47.6, NE)	1.29 (0.89, 1.88)	0.1779	
	1/2	66/ 187 (35.3)	NE (47.5, NE)	29/ 120 (24.2)	78.8 (46.0, NE)	1.34 (0.87, 2.09)	0.1849	
	Bone-only disease at baseline							0.4145
	Yes	51/ 103 (49.5)	35.5 (12.0, 51.4)	14/ 48 (29.2)	NE (29.4, NE)	1.70 (0.94, 3.07)	0.0770	
	No	130/ 341 (38.1)	NE (47.5, NE)	51/ 174 (29.3)	NE (46.0, NE)	1.28 (0.92, 1.77)	0.1375	
	Number of disease sites							0.0709
	1	64/ 138 (46.4)	35.5 (23.3, NE)	19/ 66 (28.8)	NE (29.4, NE)	1.68 (1.00, 2.80)	0.0457	
	2	41/ 117 (35.0)	NE (73.0, NE)	20/ 52 (38.5)	NE (7.4, NE)	0.82 (0.48, 1.41)	0.4728	
	>=3	76/ 189 (40.2)	NE (22.6, NE)	26/ 104 (25.0)	NE (46.0, NE)	1.62 (1.04, 2.54)	0.0309	
	Measureable Disease							0.2997
	Yes	129/ 338 (38.2)	NE (47.5, NE)	51/ 171 (29.8)	NE (46.0, NE)	1.25 (0.91, 1.73)	0.1718	
	No	52/ 106 (49.1)	35.5 (12.0, NE)	14/ 51 (27.5)	NE (29.4, NE)	1.79 (0.99, 3.23)	0.0508	
	Prior Chemotherapy							0.5128
	Yes	88/ 213 (41.3)	73.0 (29.0, NE)	35/ 109 (32.1)	NE (NE, NE)	1.26 (0.85, 1.86)	0.2531	
	No	93/ 231 (40.3)	NE (27.1, NE)	30/ 113 (26.5)	78.8 (46.0, NE)	1.50 (0.99, 2.26)	0.0531	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8994
	Aromatase-Inhibitor	43/ 91 (47.3)	36.0 (4.6, NE)	15/ 45 (33.3)	NE (9.2, NE)	1.44 (0.80, 2.59)	0.2244	
	Anti-estrogen	61/ 155 (39.4)	51.4 (32.4, NE)	24/ 75 (32.0)	NE (13.8, NE)	1.17 (0.73, 1.89)	0.5105	
	Other	2/ 4 (50.0)	NE (0.7, NE)	2/ 6 (33.3)	NE (0.1, NE)	1.67 (0.23, 12.05)	0.6070	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Mucosal inflammation	Disease Site [Stratification]							0.3077
	Visceral	18/ 217 (8.3)	NE (NE, NE)	5/ 111 (4.5)	NE (NE, NE)	1.61 (0.60, 4.36)	0.3401	
	Non-Visceral	31/ 227 (13.7)	NE (NE, NE)	4/ 111 (3.6)	NE (NE, NE)	3.36 (1.18, 9.54)	0.0155	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9851
	De Novo Metastatic	10/ 148 (6.8)	NE (NE, NE)	3/ 74 (4.1)	NE (NE, NE)	1.60 (0.44, 5.80)	0.4719	
	<= 12 Months	14/ 89 (15.7)	NE (67.5, NE)	0/ 44 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	25/ 207 (12.1)	NE (NE, NE)	6/ 104 (5.8)	NE (NE, NE)	1.81 (0.74, 4.43)	0.1859	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9401
	Prior Hormonal Therapy	34/ 253 (13.4)	NE (NE, NE)	6/ 127 (4.7)	NE (NE, NE)	2.34 (0.98, 5.59)	0.0490	
	No Prior Hormonal Therapy	15/ 191 (7.9)	NE (NE, NE)	3/ 95 (3.2)	NE (NE, NE)	2.40 (0.70, 8.30)	0.1521	
	Age							0.9902
	<65 years	31/ 263 (11.8)	NE (NE, NE)	6/ 141 (4.3)	NE (NE, NE)	2.34 (0.98, 5.64)	0.0499	
	>=65 years	18/ 181 (9.9)	NE (NE, NE)	3/ 81 (3.7)	NE (NE, NE)	2.51 (0.74, 8.52)	0.1267	
	Region							0.3676
	North America	23/ 168 (13.7)	NE (NE, NE)	4/ 99 (4.0)	NE (NE, NE)	3.03 (1.05, 8.78)	0.0317	
	Europe	25/ 212 (11.8)	NE (NE, NE)	4/ 95 (4.2)	NE (NE, NE)	2.49 (0.87, 7.16)	0.0796	
	Asia Pacific	1/ 64 (1.6)	NE (NE, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	0.43 (0.03, 6.83)	0.5352	
	Race							0.9922
	White	39/ 344 (11.3)	NE (NE, NE)	7/ 172 (4.1)	NE (NE, NE)	2.39 (1.07, 5.35)	0.0290	
	Asian	7/ 65 (10.8)	NE (NE, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	3.24 (0.40, 26.35)	0.2441	
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	1.96 (0.20, 18.86)	0.5522	
	ECOG Performance Status							0.4724
	0	31/ 257 (12.1)	NE (NE, NE)	6/ 102 (5.9)	NE (NE, NE)	1.89 (0.79, 4.53)	0.1478	
	1/2	18/ 187 (9.6)	NE (NE, NE)	3/ 120 (2.5)	NE (NE, NE)	3.36 (0.99, 11.45)	0.0399	
	Bone-only disease at baseline							0.5075
	Yes	18/ 103 (17.5)	NE (NE, NE)	2/ 48 (4.2)	NE (37.4, NE)	3.39 (0.78, 14.74)	0.0829	
	No	31/ 341 (9.1)	NE (NE, NE)	7/ 174 (4.0)	NE (NE, NE)	2.03 (0.89, 4.62)	0.0841	
	Number of disease sites							0.4596
	1	20/ 138 (14.5)	NE (NE, NE)	2/ 66 (3.0)	NE (NE, NE)	4.07 (0.95, 17.47)	0.0411	
	2	15/ 117 (12.8)	NE (NE, NE)	4/ 52 (7.7)	NE (NE, NE)	1.39 (0.46, 4.23)	0.5568	
	>=3	14/ 189 (7.4)	NE (NE, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	2.34 (0.67, 8.15)	0.1687	
	Measureable Disease							0.4154
	Yes	30/ 338 (8.9)	NE (NE, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	1.94 (0.85, 4.43)	0.1076	
	No	19/ 106 (17.9)	NE (NE, NE)	2/ 51 (3.9)	NE (37.4, NE)	3.75 (0.87, 16.20)	0.0577	
	Prior Chemotherapy							0.4624
	Yes	28/ 213 (13.1)	NE (NE, NE)	4/ 109 (3.7)	NE (NE, NE)	3.00 (1.05, 8.59)	0.0313	
	No	21/ 231 (9.1)	NE (NE, NE)	5/ 113 (4.4)	NE (NE, NE)	1.87 (0.70, 4.97)	0.2005	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3874
	Aromatase-Inhibitor	10/ 91 (11.0)	NE (NE, NE)	3/ 45 (6.7)	NE (37.4, NE)	1.27 (0.35, 4.65)	0.7155	
	Anti-estrogen	23/ 155 (14.8)	NE (NE, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (NE, NE)	4.70 (1.10, 20.02)	0.0209	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (0.5, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (0.3, NE)	1.37 (0.09, 21.95)	0.8236	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations	Disease Site [Stratification]							0.9906
	Visceral	130/ 217 (59.9)	11.5 (8.3, 14.6)	45/ 111 (40.5)	21.3 (15.0, 26.3)	1.46 (1.04, 2.05)	0.0270	
	Non-Visceral	156/ 227 (68.7)	8.1 (6.2, 10.8)	57/ 111 (51.4)	12.4 (8.5, 30.7)	1.45 (1.07, 1.97)	0.0157	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.6567
	De Novo Metastatic	91/ 148 (61.5)	12.5 (8.8, 16.6)	35/ 74 (47.3)	20.4 (15.1, 33.2)	1.37 (0.92, 2.02)	0.1176	
	<= 12 Months	52/ 89 (58.4)	8.1 (4.9, 16.7)	18/ 44 (40.9)	13.2 (7.3, NE)	1.35 (0.79, 2.31)	0.2725	
	> 12 Months	143/ 207 (69.1)	8.3 (6.5, 10.6)	49/ 104 (47.1)	15.4 (8.8, 30.7)	1.62 (1.17, 2.24)	0.0034	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9208
	Prior Hormonal Therapy	168/ 253 (66.4)	8.0 (6.3, 10.5)	59/ 127 (46.5)	13.2 (8.8, 26.3)	1.45 (1.07, 1.95)	0.0145	
	No Prior Hormonal Therapy	118/ 191 (61.8)	11.5 (10.1, 14.7)	43/ 95 (45.3)	20.4 (15.1, 78.4)	1.49 (1.05, 2.12)	0.0239	
	Age							0.2114
	<65 years	157/ 263 (59.7)	11.0 (7.9, 14.5)	64/ 141 (45.4)	19.3 (9.1, 30.7)	1.29 (0.96, 1.72)	0.0899	
	>=65 years	129/ 181 (71.3)	8.8 (6.8, 11.1)	38/ 81 (46.9)	20.1 (12.4, 26.3)	1.73 (1.21, 2.49)	0.0025	
	Region							0.6003
	North America	116/ 168 (69.0)	7.3 (5.2, 9.7)	52/ 99 (52.5)	12.0 (6.7, 20.2)	1.31 (0.94, 1.82)	0.1058	
	Europe	127/ 212 (59.9)	11.5 (9.0, 16.2)	37/ 95 (38.9)	31.7 (17.1, 78.9)	1.67 (1.16, 2.41)	0.0055	
	Asia Pacific	43/ 64 (67.2)	10.5 (6.3, 12.0)	13/ 28 (46.4)	13.2 (8.8, NE)	1.57 (0.84, 2.93)	0.1498	
	Race							0.1269
	White	218/ 344 (63.4)	10.4 (7.8, 13.8)	74/ 172 (43.0)	20.2 (15.0, 30.7)	1.52 (1.17, 1.98)	0.0017	
	Asian	44/ 65 (67.7)	10.5 (7.2, 12.0)	15/ 30 (50.0)	11.6 (5.7, NE)	1.30 (0.72, 2.34)	0.3780	
	Black	2/ 8 (25.0)	NE (1.1, NE)	3/ 3 (100.0)	8.0 (3.3, 20.4)	0.29 (0.05, 1.74)	0.1499	
	Other	22/ 27 (81.5)	5.0 (3.2, 10.2)	10/ 17 (58.8)	11.2 (3.2, 32.8)	2.40 (1.08, 5.32)	0.0263	
	ECOG Performance Status							0.8534
	0	175/ 257 (68.1)	8.1 (6.8, 10.6)	54/ 102 (52.9)	15.1 (8.8, 23.7)	1.45 (1.07, 1.97)	0.0172	
	1/2	111/ 187 (59.4)	12.0 (8.5, 16.6)	48/ 120 (40.0)	20.4 (12.4, 33.2)	1.39 (0.99, 1.96)	0.0552	
	Bone-only disease at baseline							0.9391
	Yes	74/ 103 (71.8)	6.9 (4.6, 9.4)	22/ 48 (45.8)	12.1 (6.1, NE)	1.49 (0.92, 2.40)	0.1019	
	No	212/ 341 (62.2)	11.0 (8.5, 14.0)	80/ 174 (46.0)	20.1 (12.4, 23.7)	1.45 (1.12, 1.88)	0.0042	
	Number of disease sites							0.4986
	1	95/ 138 (68.8)	7.8 (5.0, 9.3)	31/ 66 (47.0)	12.1 (7.9, 78.9)	1.55 (1.03, 2.33)	0.0332	
	2	76/ 117 (65.0)	10.8 (7.3, 16.5)	29/ 52 (55.8)	12.0 (6.7, 20.1)	1.16 (0.76, 1.79)	0.4884	
	>=3	115/ 189 (60.8)	11.6 (8.6, 14.6)	42/ 104 (40.4)	22.8 (19.4, 78.4)	1.60 (1.12, 2.28)	0.0087	
	Measureable Disease							0.6657
	Yes	210/ 338 (62.1)	11.0 (8.6, 14.3)	77/ 171 (45.0)	20.2 (15.0, 26.3)	1.49 (1.15, 1.93)	0.0027	
	No	76/ 106 (71.7)	6.9 (4.6, 9.4)	25/ 51 (49.0)	11.2 (6.0, 30.7)	1.39 (0.88, 2.18)	0.1569	
	Prior Chemotherapy							0.3111
	Yes	134/ 213 (62.9)	9.3 (7.2, 14.0)	52/ 109 (47.7)	12.4 (8.0, 23.7)	1.30 (0.94, 1.80)	0.1058	
	No	152/ 231 (65.8)	10.5 (7.6, 11.4)	50/ 113 (44.2)	21.3 (15.1, 33.2)	1.63 (1.19, 2.25)	0.0024	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8219
	Aromatase-Inhibitor	64/ 91 (70.3)	6.8 (4.2, 11.4)	23/ 45 (51.1)	12.4 (5.6, 23.7)	1.28 (0.80, 2.07)	0.3052	
	Anti-estrogen	99/ 155 (63.9)	8.3 (5.8, 11.9)	32/ 75 (42.7)	15.4 (8.2, 32.8)	1.57 (1.05, 2.34)	0.0259	
	Other	3/ 4 (75.0)	7.8 (4.3, NE)	3/ 6 (50.0)	11.6 (5.6, 11.6)	1.77 (0.35, 9.11)	0.4868	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Oral herpes	Disease Site [Stratification]							0.5644
	Visceral	15/ 217 (6.9)	NE (NE, NE)	2/ 111 (1.8)	NE (NE, NE)	3.34 (0.76, 14.60)	0.0895	
	Non-Visceral	16/ 227 (7.0)	NE (NE, NE)	1/ 111 (0.9)	NE (NE, NE)	7.01 (0.93, 52.94)	0.0277	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9998
	De Novo Metastatic	12/ 148 (8.1)	NE (NE, NE)	0/ 74 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)	0/ 44 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	14/ 207 (6.8)	NE (NE, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	2.07 (0.59, 7.21)	0.2433	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9866
	Prior Hormonal Therapy	14/ 253 (5.5)	NE (NE, NE)	3/ 127 (2.4)	NE (NE, NE)	2.09 (0.60, 7.28)	0.2376	
	No Prior Hormonal Therapy	17/ 191 (8.9)	NE (NE, NE)	0/ 95 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Age							0.7528
	<65 years	22/ 263 (8.4)	NE (NE, NE)	2/ 141 (1.4)	NE (NE, NE)	5.22 (1.23, 22.21)	0.0125	
	>=65 years	9/ 181 (5.0)	NE (NE, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	3.58 (0.45, 28.26)	0.1967	
	Region							0.9857
	North America	12/ 168 (7.1)	NE (NE, NE)	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)	2.94 (0.66, 13.18)	0.1392	
	Europe	13/ 212 (6.1)	NE (NE, NE)	0/ 95 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Asia Pacific	6/ 64 (9.4)	NE (NE, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	2.52 (0.30, 20.91)	0.3762	
	Race							0.7529
	White	24/ 344 (7.0)	NE (NE, NE)	2/ 172 (1.2)	NE (NE, NE)	5.35 (1.26, 22.67)	0.0106	
	Asian	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	1.10 (0.11, 10.62)	0.9313	
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	4/ 27 (14.8)	NE (34.9, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.6346
	0	19/ 257 (7.4)	NE (NE, NE)	2/ 102 (2.0)	NE (NE, NE)	3.54 (0.82, 15.19)	0.0696	
	1/2	12/ 187 (6.4)	NE (NE, NE)	1/ 120 (0.8)	NE (NE, NE)	6.42 (0.83, 49.49)	0.0404	
	Bone-only disease at baseline							0.9864
	Yes	8/ 103 (7.8)	NE (NE, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	23/ 341 (6.7)	NE (NE, NE)	3/ 174 (1.7)	NE (NE, NE)	3.50 (1.05, 11.65)	0.0296	
	Number of disease sites							0.9814
	1	8/ 138 (5.8)	NE (NE, NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	10/ 117 (8.5)	NE (NE, NE)	1/ 52 (1.9)	NE (NE, NE)	3.80 (0.49, 29.77)	0.1710	
	>=3	13/ 189 (6.9)	NE (NE, NE)	2/ 104 (1.9)	NE (NE, NE)	3.11 (0.70, 13.80)	0.1152	
	Measureable Disease							0.9858
	Yes	22/ 338 (6.5)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	3.30 (0.99, 11.02)	0.0399	
	No	9/ 106 (8.5)	NE (NE, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.3833
	Yes	12/ 213 (5.6)	NE (NE, NE)	2/ 109 (1.8)	NE (NE, NE)	2.82 (0.63, 12.62)	0.1564	
	No	19/ 231 (8.2)	NE (NE, NE)	1/ 113 (0.9)	NE (NE, NE)	8.11 (1.09, 60.58)	0.0150	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5401
	Aromatase-Inhibitor	4/ 91 (4.4)	NE (NE, NE)	2/ 45 (4.4)	NE (NE, NE)	0.84 (0.15, 4.62)	0.8414	
	Anti-estrogen	9/ 155 (5.8)	NE (NE, NE)	1/ 75 (1.3)	NE (NE, NE)	3.95 (0.50, 31.18)	0.1597	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (4.3, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations	Disease Site [Stratification]							0.1583
	Visceral	113/ 217 (52.1)	19.0 (10.2, 27.2)	34/ 111 (30.6)	NE (17.8, NE)	1.79 (1.22, 2.63)	0.0027	
	Non-Visceral	139/ 227 (61.2)	12.9 (8.0, 21.7)	31/ 111 (27.9)	NE (39.6, NE)	2.66 (1.80, 3.94)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.5191
	De Novo Metastatic	87/ 148 (58.8)	19.0 (8.3, 27.7)	28/ 74 (37.8)	56.4 (16.6, NE)	1.84 (1.20, 2.82)	0.0045	
	<= 12 Months	50/ 89 (56.2)	16.3 (5.5, 37.3)	11/ 44 (25.0)	NE (16.6, NE)	2.23 (1.16, 4.30)	0.0145	
	> 12 Months	115/ 207 (55.6)	14.9 (7.6, 22.6)	26/ 104 (25.0)	NE (27.5, NE)	2.63 (1.71, 4.02)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.2180
	Prior Hormonal Therapy	138/ 253 (54.5)	16.3 (11.1, 25.8)	29/ 127 (22.8)	NE (39.6, NE)	2.64 (1.77, 3.95)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	114/ 191 (59.7)	16.1 (7.4, 23.5)	36/ 95 (37.9)	56.4 (16.6, NE)	1.86 (1.28, 2.70)	0.0011	
	Age							0.3926
	<65 years	143/ 263 (54.4)	19.6 (10.6, 27.2)	42/ 141 (29.8)	NE (25.8, NE)	2.00 (1.42, 2.82)	<.0001	
	>=65 years	109/ 181 (60.2)	12.0 (6.7, 20.9)	23/ 81 (28.4)	56.4 (21.2, NE)	2.54 (1.62, 3.99)	<.0001	
	Region							0.1657
	North America	102/ 168 (60.7)	10.2 (4.9, 16.1)	24/ 99 (24.2)	NE (56.4, NE)	3.03 (1.94, 4.73)	<.0001	
	Europe	111/ 212 (52.4)	21.7 (17.5, 28.0)	32/ 95 (33.7)	41.2 (18.4, NE)	1.66 (1.12, 2.47)	0.0111	
	Asia Pacific	39/ 64 (60.9)	2.9 (0.5, 23.4)	9/ 28 (32.1)	28.6 (25.8, NE)	2.35 (1.14, 4.87)	0.0196	
	Race							0.4251
	White	197/ 344 (57.3)	17.5 (11.3, 23.1)	55/ 172 (32.0)	41.2 (21.2, NE)	1.97 (1.46, 2.66)	<.0001	
	Asian	41/ 65 (63.1)	3.7 (0.5, 20.6)	6/ 30 (20.0)	NE (25.8, NE)	4.08 (1.73, 9.63)	0.0005	
	Black	3/ 8 (37.5)	NE (0.0, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	11/ 27 (40.7)	NE (9.3, NE)	4/ 17 (23.5)	NE (7.4, NE)	1.88 (0.60, 5.92)	0.2754	
	ECOG Performance Status							0.0576
	0	148/ 257 (57.6)	16.1 (8.3, 26.3)	25/ 102 (24.5)	NE (39.6, NE)	2.93 (1.92, 4.48)	<.0001	
	1/2	104/ 187 (55.6)	16.3 (8.6, 22.4)	40/ 120 (33.3)	28.6 (16.6, NE)	1.72 (1.19, 2.48)	0.0034	
	Bone-only disease at baseline							0.1070
	Yes	68/ 103 (66.0)	10.6 (4.9, 19.6)	11/ 48 (22.9)	NE (27.5, NE)	3.39 (1.79, 6.41)	<.0001	
	No	184/ 341 (54.0)	19.1 (11.3, 25.8)	54/ 174 (31.0)	56.4 (21.3, NE)	1.95 (1.44, 2.64)	<.0001	
	Number of disease sites							0.1702
	1	77/ 138 (55.8)	19.6 (10.6, 27.2)	14/ 66 (21.2)	56.4 (39.6, NE)	3.13 (1.77, 5.54)	<.0001	
	2	73/ 117 (62.4)	7.9 (2.8, 21.7)	15/ 52 (28.8)	NE (16.6, NE)	2.59 (1.48, 4.52)	0.0005	
	>=3	102/ 189 (54.0)	19.1 (10.2, 28.0)	36/ 104 (34.6)	NE (15.8, NE)	1.68 (1.15, 2.46)	0.0071	
	Measureable Disease							0.1115
	Yes	182/ 338 (53.8)	19.1 (11.3, 27.2)	53/ 171 (31.0)	56.4 (21.3, NE)	1.95 (1.43, 2.64)	<.0001	
	No	70/ 106 (66.0)	11.3 (4.9, 19.6)	12/ 51 (23.5)	NE (27.5, NE)	3.31 (1.79, 6.11)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.4493
	Yes	106/ 213 (49.8)	21.7 (11.6, 29.7)	24/ 109 (22.0)	NE (27.5, NE)	2.54 (1.63, 3.95)	<.0001	
	No	146/ 231 (63.2)	11.9 (7.4, 19.0)	41/ 113 (36.3)	41.2 (16.6, NE)	2.03 (1.43, 2.87)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1360
	Aromatase-Inhibitor	54/ 91 (59.3)	11.1 (2.9, 15.9)	7/ 45 (15.6)	NE (39.6, NE)	4.90 (2.23, 10.78)	<.0001	
	Anti-estrogen	80/ 155 (51.6)	21.7 (12.9, 37.3)	19/ 75 (25.3)	NE (17.8, NE)	2.03 (1.23, 3.35)	0.0053	
	Other	3/ 4 (75.0)	12.2 (0.5, 23.4)	3/ 6 (50.0)	NE (0.5, NE)	1.15 (0.19, 6.96)	0.8802	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	Disease Site [Stratification]							0.9891
	Visceral	29/ 217 (13.4)	97.0 (NE, NE)	6/ 111 (5.4)	NE (NE, NE)	2.05 (0.85, 4.96)	0.1043	
	Non-Visceral	36/ 227 (15.9)	NE (NE, NE)	7/ 111 (6.3)	NE (NE, NE)	1.98 (0.88, 4.47)	0.0933	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.0683
	De Novo Metastatic	24/ 148 (16.2)	NE (79.7, NE)	4/ 74 (5.4)	NE (NE, NE)	2.81 (0.98, 8.12)	0.0455	
	<= 12 Months	10/ 89 (11.2)	NE (NE, NE)	5/ 44 (11.4)	NE (NE, NE)	0.78 (0.26, 2.32)	0.6538	
	> 12 Months	31/ 207 (15.0)	97.0 (97.0, NE)	4/ 104 (3.8)	NE (NE, NE)	3.08 (1.08, 8.77)	0.0263	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9119
	Prior Hormonal Therapy	35/ 253 (13.8)	NE (NE, NE)	7/ 127 (5.5)	NE (NE, NE)	1.92 (0.85, 4.34)	0.1111	
	No Prior Hormonal Therapy	30/ 191 (15.7)	97.0 (97.0, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	2.13 (0.88, 5.14)	0.0853	
	Age							0.9973
	<65 years	43/ 263 (16.3)	97.0 (97.0, NE)	9/ 141 (6.4)	NE (NE, NE)	2.10 (1.02, 4.32)	0.0400	
	>=65 years	22/ 181 (12.2)	NE (NE, NE)	4/ 81 (4.9)	NE (NE, NE)	2.03 (0.70, 5.90)	0.1858	
	Region							0.4362
	North America	18/ 168 (10.7)	NE (NE, NE)	2/ 99 (2.0)	NE (NE, NE)	4.46 (1.03, 19.30)	0.0285	
	Europe	36/ 212 (17.0)	97.0 (NE, NE)	8/ 95 (8.4)	NE (NE, NE)	1.65 (0.76, 3.56)	0.1972	
	Asia Pacific	11/ 64 (17.2)	NE (NE, NE)	3/ 28 (10.7)	NE (25.8, NE)	1.35 (0.37, 4.90)	0.6487	
	Race							1.0000
	White	49/ 344 (14.2)	97.0 (97.0, NE)	11/ 172 (6.4)	NE (NE, NE)	1.84 (0.95, 3.54)	0.0652	
	Asian	11/ 65 (16.9)	NE (59.6, NE)	2/ 30 (6.7)	NE (25.8, NE)	1.90 (0.41, 8.68)	0.4029	
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	5/ 27 (18.5)	NE (63.1, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.1304
	0	36/ 257 (14.0)	97.0 (97.0, NE)	3/ 102 (2.9)	NE (NE, NE)	4.30 (1.32, 13.99)	0.0081	
	1/2	29/ 187 (15.5)	NE (63.1, NE)	10/ 120 (8.3)	NE (NE, NE)	1.48 (0.72, 3.05)	0.2848	
	Bone-only disease at baseline							0.4130
	Yes	17/ 103 (16.5)	NE (75.2, NE)	4/ 48 (8.3)	NE (29.6, NE)	1.17 (0.39, 3.53)	0.7817	
	No	48/ 341 (14.1)	97.0 (97.0, NE)	9/ 174 (5.2)	NE (NE, NE)	2.41 (1.18, 4.93)	0.0125	
	Number of disease sites							0.6219
	1	20/ 138 (14.5)	NE (NE, NE)	4/ 66 (6.1)	NE (NE, NE)	1.77 (0.60, 5.21)	0.2953	
	2	21/ 117 (17.9)	97.0 (79.7, 97.0)	2/ 52 (3.8)	NE (NE, NE)	3.94 (0.91, 17.05)	0.0479	
	>=3	24/ 189 (12.7)	NE (NE, NE)	7/ 104 (6.7)	NE (NE, NE)	1.71 (0.73, 3.96)	0.2089	
	Measureable Disease							0.5011
	Yes	47/ 338 (13.9)	97.0 (97.0, NE)	9/ 171 (5.3)	NE (NE, NE)	2.36 (1.16, 4.83)	0.0150	
	No	18/ 106 (17.0)	NE (75.2, NE)	4/ 51 (7.8)	NE (29.6, NE)	1.22 (0.41, 3.67)	0.7204	
	Prior Chemotherapy							0.9137
	Yes	24/ 213 (11.3)	NE (NE, NE)	5/ 109 (4.6)	NE (NE, NE)	1.87 (0.71, 4.92)	0.1996	
	No	41/ 231 (17.7)	97.0 (97.0, NE)	8/ 113 (7.1)	NE (NE, NE)	2.12 (0.99, 4.54)	0.0472	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9909
	Aromatase-Inhibitor	12/ 91 (13.2)	NE (75.2, NE)	3/ 45 (6.7)	NE (39.6, NE)	1.71 (0.48, 6.08)	0.4023	
	Anti-estrogen	21/ 155 (13.5)	NE (NE, NE)	4/ 75 (5.3)	NE (NE, NE)	1.96 (0.67, 5.74)	0.2130	
	Other	2/ 4 (50.0)	29.4 (23.4, 35.5)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Disease Site [Stratification]							0.3841
	Visceral	41/ 217 (18.9)	NE (NE, NE)	4/ 111 (3.6)	NE (NE, NE)	5.14 (1.84, 14.35)	0.0005	
	Non-Visceral	62/ 227 (27.3)	NE (90.3, NE)	3/ 111 (2.7)	NE (NE, NE)	10.09 (3.17, 32.18)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9482
	De Novo Metastatic	33/ 148 (22.3)	NE (85.4, NE)	2/ 74 (2.7)	NE (NE, NE)	8.29 (1.99, 34.56)	0.0005	
	<= 12 Months	18/ 89 (20.2)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (NE, NE)	9.30 (1.24, 69.63)	0.0078	
	> 12 Months	52/ 207 (25.1)	NE (74.1, NE)	4/ 104 (3.8)	NE (NE, NE)	6.43 (2.32, 17.81)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.4881
	Prior Hormonal Therapy	60/ 253 (23.7)	NE (NE, NE)	5/ 127 (3.9)	NE (NE, NE)	5.89 (2.36, 14.70)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	43/ 191 (22.5)	NE (90.3, NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE, NE)	10.51 (2.55, 43.41)	<.0001	
	Age							0.1279
	<65 years	53/ 263 (20.2)	NE (NE, NE)	6/ 141 (4.3)	NE (NE, NE)	4.43 (1.90, 10.33)	0.0002	
	>=65 years	50/ 181 (27.6)	NE (61.3, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	23.59 (3.26, 170.74)	<.0001	
	Region							0.9409
	North America	41/ 168 (24.4)	NE (85.4, NE)	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Europe	41/ 212 (19.3)	NE (NE, NE)	4/ 95 (4.2)	NE (NE, NE)	4.37 (1.56, 12.22)	0.0021	
	Asia Pacific	21/ 64 (32.8)	NE (NE, NE)	3/ 28 (10.7)	NE (NE, NE)	3.74 (1.11, 12.54)	0.0232	
	Race							0.9427
	White	72/ 344 (20.9)	NE (90.3, NE)	4/ 172 (2.3)	NE (NE, NE)	8.51 (3.11, 23.32)	<.0001	
	Asian	23/ 65 (35.4)	NE (NE, NE)	2/ 30 (6.7)	NE (NE, NE)	6.45 (1.52, 27.36)	0.0037	
	Black	1/ 8 (12.5)	NE (0.5, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	7/ 27 (25.9)	NE (22.4, NE)	1/ 17 (5.9)	NE (14.9, NE)	4.81 (0.59, 39.13)	0.1050	
	ECOG Performance Status							0.4952
	0	69/ 257 (26.8)	NE (90.3, NE)	5/ 102 (4.9)	NE (NE, NE)	5.77 (2.33, 14.30)	<.0001	
	1/2	34/ 187 (18.2)	NE (NE, NE)	2/ 120 (1.7)	NE (NE, NE)	9.96 (2.39, 41.54)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9354
	Yes	31/ 103 (30.1)	NE (74.1, NE)	2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)	7.17 (1.71, 30.05)	0.0016	
	No	72/ 341 (21.1)	NE (NE, NE)	5/ 174 (2.9)	NE (NE, NE)	7.25 (2.93, 17.96)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9625
	1	35/ 138 (25.4)	NE (74.1, NE)	2/ 66 (3.0)	NE (NE, NE)	8.33 (2.00, 34.72)	0.0005	
	2	33/ 117 (28.2)	NE (59.1, NE)	2/ 52 (3.8)	NE (NE, NE)	7.22 (1.73, 30.19)	0.0015	
	>=3	35/ 189 (18.5)	NE (90.3, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	6.31 (1.94, 20.53)	0.0005	
	Measureable Disease							0.9897
	Yes	71/ 338 (21.0)	NE (NE, NE)	5/ 171 (2.9)	NE (NE, NE)	7.11 (2.87, 17.61)	<.0001	
	No	32/ 106 (30.2)	NE (74.1, NE)	2/ 51 (3.9)	NE (NE, NE)	7.58 (1.81, 31.73)	0.0011	
	Prior Chemotherapy							0.9493
	Yes	45/ 213 (21.1)	NE (NE, NE)	3/ 109 (2.8)	NE (NE, NE)	7.64 (2.37, 24.63)	<.0001	
	No	58/ 231 (25.1)	NE (90.3, NE)	4/ 113 (3.5)	NE (NE, NE)	7.02 (2.55, 19.34)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1854
	Aromatase-Inhibitor	29/ 91 (31.9)	74.1 (30.8, NE)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	15.40 (2.10, 113.10)	0.0003	
	Anti-estrogen	28/ 155 (18.1)	NE (NE, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (NE, NE)	6.28 (1.49, 26.44)	0.0042	
	Other	2/ 4 (50.0)	NE (0.5, NE)	2/ 6 (33.3)	NE (0.5, NE)	1.67 (0.23, 12.05)	0.6070	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased	Disease Site [Stratification]							0.9864
	Visceral	16/ 217 (7.4)	NE (NE, NE)	1/ 111 (0.9)	NE (NE, NE)	7.77 (1.03, 58.69)	0.0186	
	Non-Visceral	22/ 227 (9.7)	NE (NE, NE)	0/ 111 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9999
	De Novo Metastatic	12/ 148 (8.1)	NE (NE, NE)	0/ 74 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (NE, NE)	2.37 (0.28, 20.34)	0.4158	
	> 12 Months	21/ 207 (10.1)	NE (NE, NE)	0/ 104 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9877
	Prior Hormonal Therapy	22/ 253 (8.7)	NE (NE, NE)	1/ 127 (0.8)	NE (NE, NE)	8.99 (1.21, 66.88)	0.0094	
	No Prior Hormonal Therapy	16/ 191 (8.4)	NE (NE, NE)	0/ 95 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Age							0.9890
	<65 years	14/ 263 (5.3)	NE (NE, NE)	1/ 141 (0.7)	NE (NE, NE)	6.20 (0.81, 47.48)	0.0449	
	>=65 years	24/ 181 (13.3)	NE (NE, NE)	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Region							0.9999
	North America	7/ 168 (4.2)	NE (NE, NE)	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Europe	22/ 212 (10.4)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	8.51 (1.15, 63.26)	0.0120	
	Asia Pacific	9/ 64 (14.1)	NE (NE, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Race							1.0000
	White	25/ 344 (7.3)	NE (NE, NE)	1/ 172 (0.6)	NE (NE, NE)	10.45 (1.41, 77.26)	0.0043	
	Asian	11/ 65 (16.9)	NE (75.1, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	2/ 27 (7.4)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.9868
	0	24/ 257 (9.3)	NE (NE, NE)	0/ 102 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	1/2	14/ 187 (7.5)	NE (NE, NE)	1/ 120 (0.8)	NE (NE, NE)	7.40 (0.97, 56.60)	0.0239	
	Bone-only disease at baseline							0.9875
	Yes	11/ 103 (10.7)	NE (NE, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	27/ 341 (7.9)	NE (NE, NE)	1/ 174 (0.6)	NE (NE, NE)	12.24 (1.66, 90.23)	0.0016	
	Number of disease sites							0.9999
	1	11/ 138 (8.0)	NE (NE, NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	15/ 117 (12.8)	NE (NE, NE)	0/ 52 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	>=3	12/ 189 (6.3)	NE (NE, NE)	1/ 104 (1.0)	NE (NE, NE)	6.10 (0.79, 47.00)	0.0474	
	Measureable Disease							0.9871
	Yes	26/ 338 (7.7)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	11.95 (1.62, 88.16)	0.0019	
	No	12/ 106 (11.3)	NE (NE, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9877
	Yes	17/ 213 (8.0)	NE (NE, NE)	0/ 109 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	21/ 231 (9.1)	NE (NE, NE)	1/ 113 (0.9)	NE (NE, NE)	8.81 (1.18, 65.61)	0.0103	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9999
	Aromatase-Inhibitor	11/ 91 (12.1)	NE (77.8, NE)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	11/ 155 (7.1)	NE (NE, NE)	1/ 75 (1.3)	NE (NE, NE)	4.17 (0.53, 32.67)	0.1399	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Disease Site [Stratification]							0.2134
	Visceral	33/ 217 (15.2)	NE (NE, NE)	3/ 111 (2.7)	NE (NE, NE)	5.62 (1.72, 18.34)	0.0012	
	Non-Visceral	48/ 227 (21.1)	NE (NE, NE)	1/ 111 (0.9)	NE (NE, NE)	23.75 (3.28, 172.11)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9899
	De Novo Metastatic	21/ 148 (14.2)	NE (NE, NE)	1/ 74 (1.4)	NE (NE, NE)	10.46 (1.41, 77.77)	0.0041	
	<= 12 Months	18/ 89 (20.2)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (NE, NE)	9.88 (1.32, 73.98)	0.0059	
	> 12 Months	42/ 207 (20.3)	NE (NE, NE)	2/ 104 (1.9)	NE (NE, NE)	10.35 (2.51, 42.79)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.5046
	Prior Hormonal Therapy	47/ 253 (18.6)	NE (NE, NE)	3/ 127 (2.4)	NE (NE, NE)	7.93 (2.47, 25.50)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	34/ 191 (17.8)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	17.10 (2.34, 124.95)	0.0001	
	Age							0.5982
	<65 years	47/ 263 (17.9)	NE (NE, NE)	3/ 141 (2.1)	NE (NE, NE)	8.23 (2.56, 26.49)	<.0001	
	>=65 years	34/ 181 (18.8)	NE (NE, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	15.68 (2.15, 114.54)	0.0002	
	Region							0.4578
	North America	29/ 168 (17.3)	NE (NE, NE)	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	16.88 (2.30, 124.02)	0.0001	
	Europe	33/ 212 (15.6)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	14.83 (2.03, 108.44)	0.0004	
	Asia Pacific	19/ 64 (29.7)	NE (48.4, NE)	2/ 28 (7.1)	NE (NE, NE)	4.48 (1.04, 19.28)	0.0275	
	Race							0.8339
	White	55/ 344 (16.0)	NE (NE, NE)	2/ 172 (1.2)	NE (NE, NE)	13.48 (3.29, 55.30)	<.0001	
	Asian	21/ 65 (32.3)	NE (48.4, NE)	2/ 30 (6.7)	NE (NE, NE)	5.43 (1.27, 23.19)	0.0103	
	Black	1/ 8 (12.5)	NE (0.5, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	4/ 27 (14.8)	NE (43.1, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.5639
	0	59/ 257 (23.0)	NE (NE, NE)	2/ 102 (2.0)	NE (NE, NE)	12.17 (2.97, 49.83)	<.0001	
	1/2	22/ 187 (11.8)	NE (NE, NE)	2/ 120 (1.7)	NE (NE, NE)	7.24 (1.70, 30.81)	0.0017	
	Bone-only disease at baseline							0.9794
	Yes	27/ 103 (26.2)	NE (NE, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	54/ 341 (15.8)	NE (NE, NE)	4/ 174 (2.3)	NE (NE, NE)	6.90 (2.50, 19.06)	<.0001	
	Number of disease sites							0.4621
	1	28/ 138 (20.3)	NE (NE, NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	25/ 117 (21.4)	NE (NE, NE)	3/ 52 (5.8)	NE (NE, NE)	3.72 (1.12, 12.37)	0.0210	
	>=3	28/ 189 (14.8)	NE (NE, NE)	1/ 104 (1.0)	NE (NE, NE)	15.65 (2.13, 115.07)	0.0003	
	Measureable Disease							0.9788
	Yes	53/ 338 (15.7)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	6.71 (2.43, 18.55)	<.0001	
	No	28/ 106 (26.4)	NE (NE, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.8125
	Yes	44/ 213 (20.7)	NE (NE, NE)	2/ 109 (1.8)	NE (NE, NE)	11.52 (2.79, 47.56)	<.0001	
	No	37/ 231 (16.0)	NE (NE, NE)	2/ 113 (1.8)	NE (NE, NE)	8.97 (2.16, 37.22)	0.0002	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8073
	Aromatase-Inhibitor	16/ 91 (17.6)	NE (74.1, NE)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	29/ 155 (18.7)	NE (NE, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (NE, NE)	7.55 (1.80, 31.63)	0.0011	
	Other	2/ 4 (50.0)	29.7 (0.5, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (1.4, NE)	1.73 (0.11, 27.89)	0.6949	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Decreased appetite	Disease Site [Stratification]							0.6628
	Visceral	36/ 217 (16.6)	NE (NE, NE)	10/ 111 (9.0)	NE (NE, NE)	1.56 (0.77, 3.15)	0.2123	
	Non-Visceral	51/ 227 (22.5)	NE (NE, NE)	11/ 111 (9.9)	NE (NE, NE)	2.03 (1.05, 3.90)	0.0305	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.5762
	De Novo Metastatic	29/ 148 (19.6)	NE (NE, NE)	5/ 74 (6.8)	NE (NE, NE)	2.69 (1.04, 6.96)	0.0333	
	<= 12 Months	14/ 89 (15.7)	NE (66.6, NE)	4/ 44 (9.1)	NE (NE, NE)	1.16 (0.36, 3.67)	0.8053	
	> 12 Months	44/ 207 (21.3)	NE (NE, NE)	12/ 104 (11.5)	NE (NE, NE)	1.66 (0.88, 3.16)	0.1157	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.1196
	Prior Hormonal Therapy	47/ 253 (18.6)	NE (NE, NE)	15/ 127 (11.8)	NE (NE, NE)	1.37 (0.76, 2.45)	0.2934	
	No Prior Hormonal Therapy	40/ 191 (20.9)	NE (NE, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	2.98 (1.26, 7.03)	0.0091	
	Age							0.0167
	<65 years	34/ 263 (12.9)	NE (NE, NE)	15/ 141 (10.6)	NE (NE, NE)	0.99 (0.54, 1.83)	0.9711	
	>=65 years	53/ 181 (29.3)	NE (69.5, NE)	6/ 81 (7.4)	NE (NE, NE)	3.74 (1.61, 8.72)	0.0010	
	Region							0.7509
	North America	34/ 168 (20.2)	NE (69.5, NE)	11/ 99 (11.1)	NE (42.6, NE)	1.48 (0.74, 2.93)	0.2614	
	Europe	39/ 212 (18.4)	NE (NE, NE)	8/ 95 (8.4)	NE (NE, NE)	2.01 (0.94, 4.31)	0.0674	
	Asia Pacific	14/ 64 (21.9)	NE (NE, NE)	2/ 28 (7.1)	NE (NE, NE)	2.95 (0.67, 13.04)	0.1348	
	Race							0.4555
	White	68/ 344 (19.8)	NE (NE, NE)	15/ 172 (8.7)	NE (NE, NE)	1.99 (1.13, 3.48)	0.0147	
	Asian	10/ 65 (15.4)	NE (NE, NE)	4/ 30 (13.3)	NE (NE, NE)	0.97 (0.30, 3.10)	0.9534	
	Black	2/ 8 (25.0)	NE (2.8, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (8.0, NE)	0.89 (0.08, 9.97)	0.9248	
	Other	7/ 27 (25.9)	NE (25.7, NE)	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	4.55 (0.56, 37.04)	0.1196	
	ECOG Performance Status							0.8791
	0	45/ 257 (17.5)	NE (NE, NE)	8/ 102 (7.8)	NE (NE, NE)	1.97 (0.93, 4.18)	0.0731	
	1/2	42/ 187 (22.5)	NE (NE, NE)	13/ 120 (10.8)	NE (NE, NE)	1.83 (0.98, 3.42)	0.0537	
	Bone-only disease at baseline							0.7719
	Yes	22/ 103 (21.4)	NE (69.5, NE)	4/ 48 (8.3)	NE (NE, NE)	1.91 (0.65, 5.64)	0.2329	
	No	65/ 341 (19.1)	NE (NE, NE)	17/ 174 (9.8)	NE (NE, NE)	1.76 (1.03, 3.01)	0.0361	
	Number of disease sites							0.9160
	1	30/ 138 (21.7)	NE (69.5, NE)	6/ 66 (9.1)	NE (NE, NE)	2.01 (0.83, 4.88)	0.1136	
	2	21/ 117 (17.9)	NE (NE, NE)	4/ 52 (7.7)	NE (NE, NE)	2.04 (0.69, 5.99)	0.1854	
	>=3	36/ 189 (19.0)	NE (NE, NE)	11/ 104 (10.6)	NE (NE, NE)	1.63 (0.83, 3.20)	0.1540	
	Measureable Disease							0.8801
	Yes	65/ 338 (19.2)	NE (NE, NE)	16/ 171 (9.4)	NE (NE, NE)	1.86 (1.08, 3.22)	0.0241	
	No	22/ 106 (20.8)	NE (69.5, NE)	5/ 51 (9.8)	NE (NE, NE)	1.56 (0.58, 4.20)	0.3729	
	Prior Chemotherapy							0.2847
	Yes	42/ 213 (19.7)	NE (NE, NE)	13/ 109 (11.9)	NE (NE, NE)	1.43 (0.76, 2.68)	0.2593	
	No	45/ 231 (19.5)	NE (NE, NE)	8/ 113 (7.1)	NE (NE, NE)	2.43 (1.14, 5.16)	0.0172	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7153
	Aromatase-Inhibitor	25/ 91 (27.5)	NE (36.0, NE)	7/ 45 (15.6)	NE (42.6, NE)	1.67 (0.72, 3.87)	0.2273	
	Anti-estrogen	20/ 155 (12.9)	NE (NE, NE)	8/ 75 (10.7)	NE (NE, NE)	1.02 (0.44, 2.33)	0.9662	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (66.9, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperglycaemia	Disease Site [Stratification]							0.5568
	Visceral	5/ 217 (2.3)	NE (NE, NE)	4/ 111 (3.6)	NE (NE, NE)	0.41 (0.11, 1.57)	0.1816	
	Non-Visceral	5/ 227 (2.2)	NE (NE, NE)	6/ 111 (5.4)	NE (85.6, NE)	0.27 (0.08, 0.92)	0.0253	
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	1/ 148 (0.7)		6/ 74 (8.1)				
	<= 12 Months	3/ 89 (3.4)		1/ 44 (2.3)				
	> 12 Months	6/ 207 (2.9)		3/ 104 (2.9)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.0897
	Prior Hormonal Therapy	8/ 253 (3.2)	NE (NE, NE)	4/ 127 (3.1)	NE (NE, NE)	0.62 (0.18, 2.12)	0.4460	
	No Prior Hormonal Therapy	2/ 191 (1.0)	NE (NE, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (85.6, NE)	0.11 (0.02, 0.56)	0.0015	
	Age							0.9992
	<65 years	6/ 263 (2.3)	NE (NE, NE)	6/ 141 (4.3)	NE (NE, NE)	0.32 (0.10, 1.04)	0.0475	
	>=65 years	4/ 181 (2.2)	NE (NE, NE)	4/ 81 (4.9)	NE (85.6, NE)	0.34 (0.08, 1.37)	0.1115	
	Region							0.4880
	North America	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)	0.78 (0.18, 3.28)	0.7292	
	Europe	5/ 212 (2.4)	NE (NE, NE)	7/ 95 (7.4)	85.6 (85.6, NE)	0.18 (0.06, 0.59)	0.0018	
	Asia Pacific	0/ 64 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Race							1.0000
	White	8/ 344 (2.3)	NE (NE, NE)	10/ 172 (5.8)	NE (85.6, NE)	0.28 (0.11, 0.71)	0.0046	
	Asian	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	1/ 27 (3.7)	NE (30.4, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.1965
	0	4/ 257 (1.6)	NE (NE, NE)	6/ 102 (5.9)	NE (NE, NE)	0.21 (0.06, 0.76)	0.0091	
	1/2	6/ 187 (3.2)	NE (NE, NE)	4/ 120 (3.3)	85.6 (85.6, NE)	0.50 (0.14, 1.85)	0.2914	
	Bone-only disease at baseline							0.3833
	Yes	2/ 103 (1.9)	NE (NE, NE)	3/ 48 (6.3)	NE (NE, NE)	0.15 (0.02, 1.48)	0.0619	
	No	8/ 341 (2.3)	NE (NE, NE)	7/ 174 (4.0)	NE (85.6, NE)	0.39 (0.14, 1.10)	0.0660	
	Number of disease sites							
	1	2/ 138 (1.4)		3/ 66 (4.5)				
	2	3/ 117 (2.6)		3/ 52 (5.8)				
	>=3	5/ 189 (2.6)		4/ 104 (3.8)				
	Measureable Disease							0.3795
	Yes	8/ 338 (2.4)	NE (NE, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (85.6, NE)	0.40 (0.14, 1.11)	0.0683	
	No	2/ 106 (1.9)	NE (NE, NE)	3/ 51 (5.9)	NE (NE, NE)	0.16 (0.02, 1.53)	0.0679	
	Prior Chemotherapy							0.1858
	Yes	6/ 213 (2.8)	NE (NE, NE)	3/ 109 (2.8)	NE (NE, NE)	0.67 (0.16, 2.75)	0.5782	
	No	4/ 231 (1.7)	NE (NE, NE)	7/ 113 (6.2)	NE (85.6, NE)	0.18 (0.05, 0.64)	0.0032	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	5/ 91 (5.5)		2/ 45 (4.4)				
	Anti-estrogen	3/ 155 (1.9)		2/ 75 (2.7)				
	Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Dysgeusia	Disease Site [Stratification]							0.3724
	Visceral	14/ 217 (6.5)	NE (NE, NE)	4/ 111 (3.6)	NE (NE, NE)	1.63 (0.53, 4.97)	0.3852	
	Non-Visceral	23/ 227 (10.1)	NE (NE, NE)	3/ 111 (2.7)	NE (NE, NE)	3.53 (1.06, 11.77)	0.0285	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.8463
	De Novo Metastatic	10/ 148 (6.8)	NE (NE, NE)	2/ 74 (2.7)	NE (NE, NE)	2.44 (0.53, 11.15)	0.2336	
	<= 12 Months	3/ 89 (3.4)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (NE, NE)	1.48 (0.15, 14.25)	0.7314	
	> 12 Months	24/ 207 (11.6)	NE (NE, NE)	4/ 104 (3.8)	NE (NE, NE)	2.74 (0.95, 7.91)	0.0523	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.2792
	Prior Hormonal Therapy	24/ 253 (9.5)	NE (NE, NE)	6/ 127 (4.7)	NE (NE, NE)	1.82 (0.74, 4.48)	0.1824	
	No Prior Hormonal Therapy	13/ 191 (6.8)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	6.24 (0.82, 47.72)	0.0435	
	Age							0.4307
	<65 years	14/ 263 (5.3)	NE (NE, NE)	4/ 141 (2.8)	NE (NE, NE)	1.68 (0.55, 5.13)	0.3566	
	>=65 years	23/ 181 (12.7)	NE (NE, NE)	3/ 81 (3.7)	NE (NE, NE)	3.30 (0.99, 11.00)	0.0393	
	Region							0.2875
	North America	14/ 168 (8.3)	NE (NE, NE)	6/ 99 (6.1)	NE (NE, NE)	1.25 (0.48, 3.25)	0.6507	
	Europe	18/ 212 (8.5)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	7.42 (0.99, 55.66)	0.0220	
	Asia Pacific	5/ 64 (7.8)	NE (NE, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Race							1.0000
	White	29/ 344 (8.4)	NE (NE, NE)	7/ 172 (4.1)	NE (NE, NE)	1.90 (0.83, 4.35)	0.1210	
	Asian	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Black	1/ 8 (12.5)	NE (0.5, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.4683
	0	25/ 257 (9.7)	NE (NE, NE)	3/ 102 (2.9)	NE (NE, NE)	3.25 (0.98, 10.78)	0.0410	
	1/2	12/ 187 (6.4)	NE (NE, NE)	4/ 120 (3.3)	NE (NE, NE)	1.62 (0.52, 5.07)	0.3993	
	Bone-only disease at baseline							0.7973
	Yes	10/ 103 (9.7)	NE (NE, NE)	2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)	2.18 (0.48, 9.97)	0.3023	
	No	27/ 341 (7.9)	NE (NE, NE)	5/ 174 (2.9)	NE (NE, NE)	2.57 (0.99, 6.67)	0.0450	
	Number of disease sites							0.6624
	1	10/ 138 (7.2)	NE (NE, NE)	3/ 66 (4.5)	NE (NE, NE)	1.53 (0.42, 5.58)	0.5121	
	2	14/ 117 (12.0)	NE (NE, NE)	2/ 52 (3.8)	NE (NE, NE)	2.70 (0.61, 11.96)	0.1747	
	>=3	13/ 189 (6.9)	NE (NE, NE)	2/ 104 (1.9)	NE (NE, NE)	3.44 (0.78, 15.25)	0.0831	
	Measureable Disease							0.8273
	Yes	27/ 338 (8.0)	NE (NE, NE)	5/ 171 (2.9)	NE (NE, NE)	2.55 (0.98, 6.63)	0.0467	
	No	10/ 106 (9.4)	NE (NE, NE)	2/ 51 (3.9)	NE (NE, NE)	2.25 (0.49, 10.27)	0.2835	
	Prior Chemotherapy							0.2349
	Yes	17/ 213 (8.0)	NE (NE, NE)	5/ 109 (4.6)	NE (NE, NE)	1.54 (0.57, 4.20)	0.3928	
	No	20/ 231 (8.7)	NE (NE, NE)	2/ 113 (1.8)	NE (NE, NE)	4.74 (1.11, 20.31)	0.0206	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5209
	Aromatase-Inhibitor	13/ 91 (14.3)	NE (NE, NE)	5/ 45 (11.1)	NE (NE, NE)	1.12 (0.40, 3.15)	0.8296	
	Anti-estrogen	10/ 155 (6.5)	NE (NE, NE)	1/ 75 (1.3)	NE (NE, NE)	4.38 (0.56, 34.50)	0.1251	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.0, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Hypoaesthesia	Disease Site [Stratification]							0.6741
	Visceral	10/ 217 (4.6)	NE (NE, NE)	1/ 111 (0.9)	NE (NE, NE)	4.16 (0.53, 32.54)	0.1405	
	Non-Visceral	12/ 227 (5.3)	NE (NE, NE)	2/ 111 (1.8)	NE (NE, NE)	2.72 (0.61, 12.15)	0.1730	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9569
	De Novo Metastatic	2/ 148 (1.4)	NE (NE, NE)	1/ 74 (1.4)	NE (NE, NE)	0.87 (0.08, 9.64)	0.9124	
	<= 12 Months	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)	2/ 44 (4.5)	NE (NE, NE)	1.30 (0.27, 6.36)	0.7463	
	> 12 Months	13/ 207 (6.3)	NE (NE, NE)	0/ 104 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.4157
	Prior Hormonal Therapy	19/ 253 (7.5)	NE (NE, NE)	2/ 127 (1.6)	NE (NE, NE)	4.12 (0.96, 17.71)	0.0392	
	No Prior Hormonal Therapy	3/ 191 (1.6)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	1.24 (0.13, 11.98)	0.8523	
	Age							0.9910
	<65 years	18/ 263 (6.8)	NE (NE, NE)	3/ 141 (2.1)	NE (NE, NE)	2.89 (0.85, 9.83)	0.0747	
	>=65 years	4/ 181 (2.2)	NE (NE, NE)	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Region							0.9999
	North America	14/ 168 (8.3)	NE (NE, NE)	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)	2.28 (0.65, 7.95)	0.1846	
	Europe	7/ 212 (3.3)	NE (NE, NE)	0/ 95 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Asia Pacific	1/ 64 (1.6)	NE (NE, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Race							0.7283
	White	19/ 344 (5.5)	NE (NE, NE)	2/ 172 (1.2)	NE (NE, NE)	4.12 (0.96, 17.71)	0.0389	
	Asian	2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	0.84 (0.08, 9.27)	0.8862	
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	1/ 27 (3.7)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.9877
	0	11/ 257 (4.3)	NE (NE, NE)	3/ 102 (2.9)	NE (NE, NE)	1.33 (0.37, 4.78)	0.6591	
	1/2	11/ 187 (5.9)	NE (NE, NE)	0/ 120 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Bone-only disease at baseline							0.9631
	Yes	8/ 103 (7.8)	NE (NE, NE)	1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)	3.15 (0.39, 25.25)	0.2546	
	No	14/ 341 (4.1)	NE (NE, NE)	2/ 174 (1.1)	NE (NE, NE)	3.16 (0.72, 13.91)	0.1085	
	Number of disease sites							0.7726
	1	9/ 138 (6.5)	NE (NE, NE)	1/ 66 (1.5)	NE (NE, NE)	3.97 (0.50, 31.36)	0.1579	
	2	4/ 117 (3.4)	NE (NE, NE)	1/ 52 (1.9)	NE (NE, NE)	1.58 (0.18, 14.20)	0.6811	
	>=3	9/ 189 (4.8)	NE (NE, NE)	1/ 104 (1.0)	NE (NE, NE)	4.13 (0.52, 32.60)	0.1446	
	Measureable Disease							0.9847
	Yes	14/ 338 (4.1)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	3.14 (0.71, 13.82)	0.1107	
	No	8/ 106 (7.5)	NE (NE, NE)	1/ 51 (2.0)	NE (NE, NE)	3.24 (0.40, 25.99)	0.2419	
	Prior Chemotherapy							0.3745
	Yes	19/ 213 (8.9)	NE (NE, NE)	2/ 109 (1.8)	NE (NE, NE)	4.24 (0.99, 18.25)	0.0347	
	No	3/ 231 (1.3)	NE (NE, NE)	1/ 113 (0.9)	NE (NE, NE)	1.24 (0.13, 11.96)	0.8500	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9999
	Aromatase-Inhibitor	9/ 91 (9.9)	NE (NE, NE)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	10/ 155 (6.5)	NE (NE, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (NE, NE)	1.92 (0.42, 8.80)	0.3949	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain	Disease Site [Stratification]							0.9469
	Visceral	21/ 217 (9.7)	NE (NE, NE)	4/ 111 (3.6)	NE (NE, NE)	2.24 (0.77, 6.55)	0.1296	
	Non-Visceral	28/ 227 (12.3)	NE (NE, NE)	5/ 111 (4.5)	NE (NE, NE)	2.42 (0.93, 6.28)	0.0604	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.5102
	De Novo Metastatic	14/ 148 (9.5)	NE (NE, NE)	3/ 74 (4.1)	NE (NE, NE)	2.12 (0.61, 7.39)	0.2262	
	<= 12 Months	10/ 89 (11.2)	NE (NE, NE)	3/ 44 (6.8)	NE (NE, NE)	1.27 (0.34, 4.70)	0.7243	
	> 12 Months	25/ 207 (12.1)	NE (NE, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	3.61 (1.09, 11.95)	0.0248	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.5294
	Prior Hormonal Therapy	28/ 253 (11.1)	NE (NE, NE)	6/ 127 (4.7)	NE (NE, NE)	2.01 (0.83, 4.86)	0.1137	
	No Prior Hormonal Therapy	21/ 191 (11.0)	NE (NE, NE)	3/ 95 (3.2)	NE (NE, NE)	3.03 (0.90, 10.18)	0.0591	
	Age							0.3757
	<65 years	35/ 263 (13.3)	NE (NE, NE)	8/ 141 (5.7)	NE (NE, NE)	2.04 (0.95, 4.41)	0.0635	
	>=65 years	14/ 181 (7.7)	NE (NE, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	5.30 (0.70, 40.35)	0.0717	
	Region							0.7426
	North America	26/ 168 (15.5)	NE (NE, NE)	5/ 99 (5.1)	NE (NE, NE)	2.70 (1.04, 7.04)	0.0343	
	Europe	16/ 212 (7.5)	NE (NE, NE)	4/ 95 (4.2)	NE (NE, NE)	1.45 (0.48, 4.35)	0.5058	
	Asia Pacific	7/ 64 (10.9)	NE (NE, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Race							0.3370
	White	38/ 344 (11.0)	NE (NE, NE)	6/ 172 (3.5)	NE (NE, NE)	2.70 (1.14, 6.40)	0.0185	
	Asian	10/ 65 (15.4)	NE (NE, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	4.39 (0.56, 34.34)	0.1228	
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	1/ 27 (3.7)	NE (46.5, NE)	2/ 17 (11.8)	NE (15.9, NE)	0.18 (0.01, 2.15)	0.1334	
	ECOG Performance Status							0.7396
	0	29/ 257 (11.3)	NE (NE, NE)	4/ 102 (3.9)	NE (NE, NE)	2.68 (0.94, 7.61)	0.0549	
	1/2	20/ 187 (10.7)	NE (NE, NE)	5/ 120 (4.2)	NE (NE, NE)	2.09 (0.78, 5.59)	0.1332	
	Bone-only disease at baseline							0.0586
	Yes	10/ 103 (9.7)	NE (NE, NE)	4/ 48 (8.3)	NE (NE, NE)	0.81 (0.25, 2.60)	0.7177	
	No	39/ 341 (11.4)	NE (NE, NE)	5/ 174 (2.9)	NE (NE, NE)	3.59 (1.42, 9.12)	0.0040	
	Number of disease sites							0.9211
	1	19/ 138 (13.8)	NE (NE, NE)	4/ 66 (6.1)	NE (NE, NE)	1.96 (0.67, 5.78)	0.2120	
	2	15/ 117 (12.8)	NE (NE, NE)	2/ 52 (3.8)	NE (NE, NE)	2.94 (0.67, 12.95)	0.1338	
	>=3	15/ 189 (7.9)	NE (NE, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	2.23 (0.65, 7.73)	0.1928	
	Measureable Disease							0.0624
	Yes	39/ 338 (11.5)	NE (NE, NE)	5/ 171 (2.9)	NE (NE, NE)	3.58 (1.41, 9.09)	0.0041	
	No	10/ 106 (9.4)	NE (NE, NE)	4/ 51 (7.8)	NE (NE, NE)	0.82 (0.25, 2.64)	0.7344	
	Prior Chemotherapy							0.8420
	Yes	23/ 213 (10.8)	NE (NE, NE)	4/ 109 (3.7)	NE (NE, NE)	2.71 (0.94, 7.85)	0.0551	
	No	26/ 231 (11.3)	NE (NE, NE)	5/ 113 (4.4)	NE (NE, NE)	2.10 (0.81, 5.49)	0.1201	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8364
	Aromatase-Inhibitor	9/ 91 (9.9)	NE (NE, NE)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	3.86 (0.49, 30.54)	0.1681	
	Anti-estrogen	19/ 155 (12.3)	NE (NE, NE)	4/ 75 (5.3)	NE (NE, NE)	1.94 (0.66, 5.72)	0.2214	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 6 (16.7)	15.3 (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Disease Site [Stratification]							0.4263
	Visceral	121/ 217 (55.8)	10.7 (6.5, 14.4)	40/ 111 (36.0)	32.2 (11.9, NE)	1.59 (1.12, 2.28)	0.0098	
	Non-Visceral	136/ 227 (59.9)	9.1 (6.8, 12.7)	52/ 111 (46.8)	14.8 (8.3, NE)	1.30 (0.94, 1.78)	0.1110	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.8206
	De Novo Metastatic	81/ 148 (54.7)	12.7 (6.8, 21.1)	32/ 74 (43.2)	27.0 (9.1, NE)	1.29 (0.86, 1.95)	0.2180	
	<= 12 Months	46/ 89 (51.7)	11.7 (6.2, NE)	15/ 44 (34.1)	NE (5.4, NE)	1.49 (0.83, 2.68)	0.1774	
	> 12 Months	130/ 207 (62.8)	7.6 (5.6, 10.7)	45/ 104 (43.3)	18.5 (9.4, NE)	1.54 (1.09, 2.16)	0.0124	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.3820
	Prior Hormonal Therapy	148/ 253 (58.5)	7.7 (5.6, 11.8)	49/ 127 (38.6)	NE (10.2, NE)	1.58 (1.14, 2.18)	0.0052	
	No Prior Hormonal Therapy	109/ 191 (57.1)	10.7 (7.5, 15.2)	43/ 95 (45.3)	18.5 (9.1, NE)	1.26 (0.89, 1.80)	0.1938	
	Age							0.3041
	<65 years	148/ 263 (56.3)	10.3 (7.2, 12.7)	61/ 141 (43.3)	18.5 (9.6, NE)	1.29 (0.96, 1.74)	0.0958	
	>=65 years	109/ 181 (60.2)	7.6 (4.9, 12.7)	31/ 81 (38.3)	32.2 (11.9, NE)	1.68 (1.13, 2.51)	0.0098	
	Region							0.1050
	North America	106/ 168 (63.1)	5.9 (4.1, 9.1)	51/ 99 (51.5)	9.4 (5.3, 25.7)	1.24 (0.89, 1.73)	0.2082	
	Europe	110/ 212 (51.9)	12.5 (9.8, 32.9)	33/ 95 (34.7)	NE (14.8, NE)	1.48 (1.00, 2.18)	0.0486	
	Asia Pacific	41/ 64 (64.1)	5.6 (2.8, 12.7)	8/ 28 (28.6)	NE (15.0, NE)	3.06 (1.43, 6.53)	0.0024	
	Race							0.1152
	White	198/ 344 (57.6)	10.2 (7.5, 12.7)	71/ 172 (41.3)	32.2 (10.2, NE)	1.34 (1.02, 1.76)	0.0344	
	Asian	39/ 65 (60.0)	5.6 (2.8, 13.0)	9/ 30 (30.0)	NE (9.6, NE)	2.50 (1.21, 5.16)	0.0105	
	Black	1/ 8 (12.5)	NE (3.6, NE)	2/ 3 (66.7)	5.7 (2.9, NE)	0.17 (0.02, 1.90)	0.1040	
	Other	19/ 27 (70.4)	5.4 (0.9, 9.1)	10/ 17 (58.8)	13.9 (3.8, 27.0)	2.00 (0.90, 4.45)	0.0832	
	ECOG Performance Status							0.0082
	0	163/ 257 (63.4)	7.3 (5.6, 9.8)	40/ 102 (39.2)	74.6 (11.4, NE)	1.92 (1.36, 2.71)	0.0002	
	1/2	94/ 187 (50.3)	15.7 (9.2, 32.9)	52/ 120 (43.3)	15.0 (8.3, NE)	1.00 (0.71, 1.41)	0.9908	
	Bone-only disease at baseline							0.4680
	Yes	62/ 103 (60.2)	7.6 (5.6, 12.5)	17/ 48 (35.4)	NE (9.4, NE)	1.68 (0.98, 2.87)	0.0566	
	No	195/ 341 (57.2)	10.3 (7.2, 12.7)	75/ 174 (43.1)	18.5 (10.2, NE)	1.36 (1.04, 1.78)	0.0227	
	Number of disease sites							0.4717
	1	86/ 138 (62.3)	7.2 (5.4, 9.2)	27/ 66 (40.9)	NE (5.7, NE)	1.62 (1.05, 2.49)	0.0280	
	2	66/ 117 (56.4)	11.1 (6.8, 21.1)	25/ 52 (48.1)	11.4 (5.6, NE)	1.09 (0.69, 1.74)	0.7052	
	>=3	105/ 189 (55.6)	11.1 (6.9, 16.4)	40/ 104 (38.5)	32.2 (12.1, NE)	1.49 (1.03, 2.14)	0.0309	
	Measureable Disease							0.7630
	Yes	193/ 338 (57.1)	10.3 (7.2, 13.0)	72/ 171 (42.1)	25.7 (10.2, NE)	1.40 (1.06, 1.83)	0.0153	
	No	64/ 106 (60.4)	7.6 (5.7, 12.2)	20/ 51 (39.2)	NE (6.4, NE)	1.50 (0.91, 2.49)	0.1087	
	Prior Chemotherapy							0.4765
	Yes	126/ 213 (59.2)	8.5 (6.7, 11.8)	43/ 109 (39.4)	32.2 (9.4, NE)	1.56 (1.10, 2.20)	0.0112	
	No	131/ 231 (56.7)	10.2 (6.5, 15.7)	49/ 113 (43.4)	18.5 (10.2, NE)	1.32 (0.95, 1.83)	0.0996	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1148
	Aromatase-Inhibitor	59/ 91 (64.8)	5.4 (3.8, 10.3)	21/ 45 (46.7)	10.2 (4.9, NE)	1.55 (0.94, 2.55)	0.0826	
	Anti-estrogen	85/ 155 (54.8)	11.1 (6.8, 32.2)	24/ 75 (32.0)	NE (13.9, NE)	1.72 (1.09, 2.71)	0.0175	
	Other	4/ 4 (100.0)	0.7 (0.0, 1.2)	3/ 6 (50.0)	NE (0.0, NE)	9.26 (0.99, 86.63)	0.0179	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Alopecia	Disease Site [Stratification]							0.6556
	Visceral	65/ 217 (30.0)	NE (NE, NE)	17/ 111 (15.3)	NE (NE, NE)	1.83 (1.07, 3.13)	0.0241	
	Non-Visceral	85/ 227 (37.4)	NE (44.4, NE)	19/ 111 (17.1)	NE (NE, NE)	2.16 (1.31, 3.55)	0.0019	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.1848
	De Novo Metastatic	45/ 148 (30.4)	NE (NE, NE)	12/ 74 (16.2)	NE (NE, NE)	1.85 (0.98, 3.50)	0.0537	
	<= 12 Months	22/ 89 (24.7)	NE (NE, NE)	8/ 44 (18.2)	NE (13.7, NE)	1.09 (0.48, 2.45)	0.8411	
	> 12 Months	83/ 207 (40.1)	41.3 (13.0, NE)	16/ 104 (15.4)	NE (NE, NE)	2.66 (1.56, 4.54)	0.0002	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.7395
	Prior Hormonal Therapy	84/ 253 (33.2)	NE (41.3, NE)	19/ 127 (15.0)	NE (NE, NE)	2.12 (1.29, 3.49)	0.0025	
	No Prior Hormonal Therapy	66/ 191 (34.6)	NE (NE, NE)	17/ 95 (17.9)	NE (NE, NE)	1.88 (1.10, 3.20)	0.0187	
	Age							0.8857
	<65 years	84/ 263 (31.9)	NE (NE, NE)	22/ 141 (15.6)	NE (NE, NE)	1.95 (1.22, 3.12)	0.0044	
	>=65 years	66/ 181 (36.5)	NE (28.0, NE)	14/ 81 (17.3)	NE (NE, NE)	2.06 (1.16, 3.67)	0.0118	
	Region							0.2378
	North America	62/ 168 (36.9)	41.3 (21.1, NE)	19/ 99 (19.2)	NE (NE, NE)	1.78 (1.06, 2.98)	0.0259	
	Europe	67/ 212 (31.6)	NE (NE, NE)	16/ 95 (16.8)	NE (NE, NE)	1.79 (1.04, 3.09)	0.0340	
	Asia Pacific	21/ 64 (32.8)	NE (15.1, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	10.49 (1.41, 78.00)	0.0042	
	Race							0.3274
	White	117/ 344 (34.0)	NE (NE, NE)	32/ 172 (18.6)	NE (NE, NE)	1.65 (1.12, 2.45)	0.0108	
	Asian	24/ 65 (36.9)	NE (11.8, NE)	2/ 30 (6.7)	NE (NE, NE)	6.33 (1.49, 26.80)	0.0040	
	Black	1/ 8 (12.5)	NE (3.6, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	8/ 27 (29.6)	NE (7.6, NE)	2/ 17 (11.8)	NE (NE, NE)	2.94 (0.62, 13.85)	0.1536	
	ECOG Performance Status							0.0893
	0	90/ 257 (35.0)	NE (NE, NE)	13/ 102 (12.7)	NE (NE, NE)	2.88 (1.61, 5.14)	0.0002	
	1/2	60/ 187 (32.1)	NE (41.3, NE)	23/ 120 (19.2)	NE (NE, NE)	1.48 (0.91, 2.39)	0.1105	
	Bone-only disease at baseline							0.2596
	Yes	38/ 103 (36.9)	NE (22.2, NE)	5/ 48 (10.4)	NE (NE, NE)	3.21 (1.26, 8.16)	0.0095	
	No	112/ 341 (32.8)	NE (NE, NE)	31/ 174 (17.8)	NE (NE, NE)	1.81 (1.21, 2.69)	0.0032	
	Number of disease sites							0.5117
	1	54/ 138 (39.1)	NE (14.7, NE)	12/ 66 (18.2)	NE (NE, NE)	2.00 (1.07, 3.74)	0.0263	
	2	33/ 117 (28.2)	NE (NE, NE)	10/ 52 (19.2)	NE (25.7, NE)	1.41 (0.69, 2.86)	0.3424	
	>=3	63/ 189 (33.3)	NE (41.3, NE)	14/ 104 (13.5)	NE (NE, NE)	2.46 (1.38, 4.39)	0.0016	
	Measureable Disease							0.3564
	Yes	111/ 338 (32.8)	NE (NE, NE)	30/ 171 (17.5)	NE (NE, NE)	1.83 (1.22, 2.75)	0.0028	
	No	39/ 106 (36.8)	NE (22.2, NE)	6/ 51 (11.8)	NE (NE, NE)	2.85 (1.20, 6.72)	0.0126	
	Prior Chemotherapy							0.9753
	Yes	77/ 213 (36.2)	NE (21.3, NE)	19/ 109 (17.4)	NE (NE, NE)	2.02 (1.22, 3.33)	0.0052	
	No	73/ 231 (31.6)	NE (NE, NE)	17/ 113 (15.0)	NE (NE, NE)	2.02 (1.19, 3.42)	0.0079	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9970
	Aromatase-Inhibitor	40/ 91 (44.0)	22.2 (8.7, NE)	9/ 45 (20.0)	NE (25.7, NE)	2.35 (1.14, 4.84)	0.0171	
	Anti-estrogen	44/ 155 (28.4)	NE (NE, NE)	8/ 75 (10.7)	NE (NE, NE)	2.45 (1.16, 5.21)	0.0158	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 6 (33.3)	NE (2.8, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Dry skin	Disease Site [Stratification]							0.4975
	Visceral	30/ 217 (13.8)	NE (NE, NE)	6/ 111 (5.4)	NE (NE, NE)	2.21 (0.92, 5.33)	0.0693	
	Non-Visceral	36/ 227 (15.9)	NE (93.5, NE)	10/ 111 (9.0)	NE (NE, NE)	1.50 (0.74, 3.03)	0.2551	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9243
	De Novo Metastatic	18/ 148 (12.2)	NE (93.5, NE)	5/ 74 (6.8)	NE (NE, NE)	1.63 (0.60, 4.39)	0.3322	
	<= 12 Months	12/ 89 (13.5)	NE (88.8, NE)	2/ 44 (4.5)	NE (NE, NE)	1.95 (0.42, 9.02)	0.3815	
	> 12 Months	36/ 207 (17.4)	NE (NE, NE)	9/ 104 (8.7)	NE (NE, NE)	1.75 (0.84, 3.63)	0.1309	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8027
	Prior Hormonal Therapy	40/ 253 (15.8)	NE (NE, NE)	9/ 127 (7.1)	NE (NE, NE)	1.83 (0.89, 3.79)	0.0965	
	No Prior Hormonal Therapy	26/ 191 (13.6)	NE (93.5, NE)	7/ 95 (7.4)	NE (NE, NE)	1.64 (0.71, 3.80)	0.2402	
	Age							0.3906
	<65 years	38/ 263 (14.4)	NE (NE, NE)	8/ 141 (5.7)	NE (NE, NE)	2.19 (1.02, 4.71)	0.0393	
	>=65 years	28/ 181 (15.5)	NE (93.5, NE)	8/ 81 (9.9)	NE (NE, NE)	1.31 (0.60, 2.89)	0.4967	
	Region							0.4341
	North America	24/ 168 (14.3)	NE (93.5, NE)	9/ 99 (9.1)	NE (NE, NE)	1.29 (0.60, 2.79)	0.5169	
	Europe	29/ 212 (13.7)	NE (NE, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	1.90 (0.79, 4.59)	0.1452	
	Asia Pacific	13/ 64 (20.3)	NE (54.6, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (32.2, NE)	5.14 (0.67, 39.55)	0.0802	
	Race							0.8164
	White	45/ 344 (13.1)	NE (93.5, NE)	12/ 172 (7.0)	NE (NE, NE)	1.61 (0.85, 3.05)	0.1411	
	Asian	9/ 65 (13.8)	NE (NE, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (19.8, NE)	3.33 (0.42, 26.64)	0.2292	
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	12/ 27 (44.4)	18.9 (15.9, NE)	3/ 17 (17.6)	NE (13.9, NE)	2.52 (0.70, 9.06)	0.1411	
	ECOG Performance Status							0.0071
	0	50/ 257 (19.5)	NE (93.5, NE)	5/ 102 (4.9)	NE (NE, NE)	3.73 (1.49, 9.35)	0.0026	
	1/2	16/ 187 (8.6)	NE (NE, NE)	11/ 120 (9.2)	NE (NE, NE)	0.77 (0.36, 1.66)	0.5037	
	Bone-only disease at baseline							0.8341
	Yes	16/ 103 (15.5)	NE (NE, NE)	3/ 48 (6.3)	NE (NE, NE)	1.97 (0.57, 6.76)	0.2743	
	No	50/ 341 (14.7)	NE (93.5, NE)	13/ 174 (7.5)	NE (NE, NE)	1.70 (0.92, 3.14)	0.0858	
	Number of disease sites							0.1208
	1	23/ 138 (16.7)	NE (NE, NE)	4/ 66 (6.1)	NE (NE, NE)	2.51 (0.87, 7.25)	0.0794	
	2	16/ 117 (13.7)	NE (NE, NE)	7/ 52 (13.5)	NE (NE, NE)	0.70 (0.28, 1.75)	0.4433	
	>=3	27/ 189 (14.3)	NE (93.5, NE)	5/ 104 (4.8)	NE (NE, NE)	2.64 (1.02, 6.87)	0.0384	
	Measureable Disease							0.3868
	Yes	50/ 338 (14.8)	NE (93.5, NE)	11/ 171 (6.4)	NE (NE, NE)	2.01 (1.04, 3.86)	0.0336	
	No	16/ 106 (15.1)	NE (NE, NE)	5/ 51 (9.8)	NE (NE, NE)	1.21 (0.44, 3.30)	0.7141	
	Prior Chemotherapy							0.8912
	Yes	31/ 213 (14.6)	NE (NE, NE)	8/ 109 (7.3)	NE (NE, NE)	1.64 (0.75, 3.59)	0.2104	
	No	35/ 231 (15.2)	NE (93.5, NE)	8/ 113 (7.1)	NE (NE, NE)	1.86 (0.86, 4.01)	0.1098	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9177
	Aromatase-Inhibitor	20/ 91 (22.0)	NE (NE, NE)	4/ 45 (8.9)	NE (35.2, NE)	2.40 (0.82, 7.01)	0.1000	
	Anti-estrogen	18/ 155 (11.6)	NE (88.8, NE)	4/ 75 (5.3)	NE (NE, NE)	1.51 (0.51, 4.54)	0.4555	
	Other	2/ 4 (50.0)	NE (0.7, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (0.0, NE)	2.93 (0.26, 32.44)	0.3581	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Pruritus	Disease Site [Stratification]							0.5387
	Visceral	21/ 217 (9.7)	NE (NE, NE)	6/ 111 (5.4)	NE (NE, NE)	1.62 (0.65, 4.02)	0.2947	
	Non-Visceral	28/ 227 (12.3)	NE (NE, NE)	5/ 111 (4.5)	NE (NE, NE)	2.29 (0.88, 5.95)	0.0807	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.2071
	De Novo Metastatic	9/ 148 (6.1)	NE (NE, NE)	5/ 74 (6.8)	NE (NE, NE)	0.85 (0.29, 2.54)	0.7745	
	<= 12 Months	8/ 89 (9.0)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (NE, NE)	3.55 (0.44, 28.42)	0.2026	
	> 12 Months	32/ 207 (15.5)	NE (NE, NE)	5/ 104 (4.8)	NE (NE, NE)	2.67 (1.04, 6.88)	0.0345	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.1446
	Prior Hormonal Therapy	34/ 253 (13.4)	NE (NE, NE)	5/ 127 (3.9)	NE (NE, NE)	2.94 (1.15, 7.55)	0.0185	
	No Prior Hormonal Therapy	15/ 191 (7.9)	NE (NE, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (NE, NE)	1.09 (0.42, 2.82)	0.8589	
	Age							0.7807
	<65 years	27/ 263 (10.3)	NE (NE, NE)	7/ 141 (5.0)	NE (NE, NE)	1.79 (0.77, 4.12)	0.1678	
	>=65 years	22/ 181 (12.2)	NE (NE, NE)	4/ 81 (4.9)	NE (NE, NE)	2.15 (0.74, 6.24)	0.1506	
	Region							0.5808
	North America	22/ 168 (13.1)	NE (NE, NE)	7/ 99 (7.1)	NE (NE, NE)	1.57 (0.67, 3.70)	0.2932	
	Europe	19/ 212 (9.0)	NE (NE, NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE, NE)	3.64 (0.84, 15.68)	0.0638	
	Asia Pacific	8/ 64 (12.5)	NE (NE, NE)	2/ 28 (7.1)	NE (NE, NE)	1.69 (0.36, 7.95)	0.5039	
	Race							0.9623
	White	37/ 344 (10.8)	NE (NE, NE)	9/ 172 (5.2)	NE (NE, NE)	1.75 (0.84, 3.64)	0.1283	
	Asian	8/ 65 (12.3)	NE (NE, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	3.21 (0.40, 25.79)	0.2468	
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	4/ 27 (14.8)	NE (NE, NE)	1/ 17 (5.9)	NE (NE, NE)	2.56 (0.29, 22.97)	0.3827	
	ECOG Performance Status							0.5264
	0	35/ 257 (13.6)	NE (NE, NE)	8/ 102 (7.8)	NE (NE, NE)	1.57 (0.73, 3.40)	0.2436	
	1/2	14/ 187 (7.5)	NE (NE, NE)	3/ 120 (2.5)	NE (NE, NE)	2.36 (0.67, 8.29)	0.1689	
	Bone-only disease at baseline							0.8553
	Yes	12/ 103 (11.7)	NE (NE, NE)	2/ 48 (4.2)	NE (NE, NE)	1.91 (0.42, 8.72)	0.3976	
	No	37/ 341 (10.9)	NE (NE, NE)	9/ 174 (5.2)	NE (NE, NE)	1.90 (0.91, 3.94)	0.0801	
	Number of disease sites							0.7499
	1	19/ 138 (13.8)	NE (NE, NE)	3/ 66 (4.5)	NE (NE, NE)	2.57 (0.75, 8.74)	0.1179	
	2	11/ 117 (9.4)	NE (NE, NE)	3/ 52 (5.8)	NE (NE, NE)	1.27 (0.35, 4.63)	0.7155	
	>=3	19/ 189 (10.1)	NE (NE, NE)	5/ 104 (4.8)	NE (NE, NE)	1.90 (0.71, 5.10)	0.1939	
	Measureable Disease							0.7159
	Yes	36/ 338 (10.7)	NE (NE, NE)	9/ 171 (5.3)	NE (NE, NE)	1.83 (0.88, 3.80)	0.1014	
	No	13/ 106 (12.3)	NE (NE, NE)	2/ 51 (3.9)	NE (NE, NE)	2.22 (0.49, 10.04)	0.2885	
	Prior Chemotherapy							0.0543
	Yes	29/ 213 (13.6)	NE (NE, NE)	3/ 109 (2.8)	NE (NE, NE)	4.16 (1.26, 13.73)	0.0110	
	No	20/ 231 (8.7)	NE (NE, NE)	8/ 113 (7.1)	NE (NE, NE)	1.09 (0.48, 2.47)	0.8414	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5502
	Aromatase-Inhibitor	16/ 91 (17.6)	NE (NE, NE)	3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)	2.35 (0.68, 8.09)	0.1627	
	Anti-estrogen	17/ 155 (11.0)	NE (NE, NE)	1/ 75 (1.3)	NE (NE, NE)	6.75 (0.89, 50.92)	0.0321	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (0.0, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (3.0, NE)	1.73 (0.11, 27.89)	0.6949	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Vascular disorders	Disease Site [Stratification]							0.1883
	Visceral	61/ 217 (28.1)	NE (51.2, NE)	42/ 111 (37.8)	NE (10.9, NE)	0.55 (0.37, 0.81)	0.0027	
	Non-Visceral	94/ 227 (41.4)	47.5 (31.6, NE)	50/ 111 (45.0)	38.7 (10.2, 80.9)	0.79 (0.56, 1.12)	0.1816	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4092
	De Novo Metastatic	52/ 148 (35.1)	NE (31.6, NE)	38/ 74 (51.4)	14.9 (3.7, NE)	0.56 (0.37, 0.85)	0.0059	
	<= 12 Months	27/ 89 (30.3)	NE (29.4, NE)	12/ 44 (27.3)	NE (22.4, NE)	0.96 (0.48, 1.90)	0.9029	
	> 12 Months	76/ 207 (36.7)	51.2 (32.7, NE)	42/ 104 (40.4)	80.9 (10.2, 80.9)	0.70 (0.48, 1.02)	0.0631	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.4085
	Prior Hormonal Therapy	86/ 253 (34.0)	66.2 (37.1, NE)	46/ 127 (36.2)	80.9 (18.8, 80.9)	0.72 (0.50, 1.04)	0.0766	
	No Prior Hormonal Therapy	69/ 191 (36.1)	NE (33.9, NE)	46/ 95 (48.4)	22.7 (4.8, NE)	0.62 (0.42, 0.90)	0.0110	
	Age							0.3925
	<65 years	86/ 263 (32.7)	NE (49.8, NE)	58/ 141 (41.1)	80.9 (14.9, 80.9)	0.62 (0.44, 0.86)	0.0047	
	>=65 years	69/ 181 (38.1)	47.5 (30.0, NE)	34/ 81 (42.0)	38.7 (9.8, NE)	0.76 (0.50, 1.15)	0.1850	
	Region							0.3254
	North America	72/ 168 (42.9)	29.4 (14.1, NE)	55/ 99 (55.6)	5.3 (2.1, 22.4)	0.61 (0.43, 0.86)	0.0051	
	Europe	67/ 212 (31.6)	87.1 (47.5, NE)	29/ 95 (30.5)	80.4 (80.4, NE)	0.86 (0.55, 1.33)	0.4990	
	Asia Pacific	16/ 64 (25.0)	NE (NE, NE)	8/ 28 (28.6)	NE (7.5, NE)	0.68 (0.29, 1.59)	0.3717	
	Race							0.4223
	White	126/ 344 (36.6)	51.2 (37.1, NE)	72/ 172 (41.9)	38.7 (18.8, 80.9)	0.71 (0.53, 0.95)	0.0197	
	Asian	13/ 65 (20.0)	NE (NE, NE)	11/ 30 (36.7)	NE (3.4, NE)	0.37 (0.16, 0.84)	0.0142	
	Black	3/ 8 (37.5)	NE (0.3, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	13/ 27 (48.1)	14.7 (8.5, NE)	9/ 17 (52.9)	14.9 (1.0, NE)	0.86 (0.37, 2.02)	0.7219	
	ECOG Performance Status							0.9973
	0	93/ 257 (36.2)	NE (37.1, NE)	45/ 102 (44.1)	80.9 (8.7, 80.9)	0.68 (0.47, 0.97)	0.0316	
	1/2	62/ 187 (33.2)	66.2 (33.9, NE)	47/ 120 (39.2)	38.7 (18.8, NE)	0.65 (0.44, 0.95)	0.0248	
	Bone-only disease at baseline							0.1456
	Yes	43/ 103 (41.7)	66.2 (18.7, NE)	18/ 48 (37.5)	NE (8.2, NE)	0.95 (0.54, 1.65)	0.8423	
	No	112/ 341 (32.8)	NE (47.5, NE)	74/ 174 (42.5)	38.7 (14.9, 80.9)	0.60 (0.44, 0.80)	0.0006	
	Number of disease sites							0.0141
	1	55/ 138 (39.9)	49.8 (22.2, NE)	22/ 66 (33.3)	80.9 (22.4, 80.9)	1.11 (0.68, 1.82)	0.6843	
	2	40/ 117 (34.2)	NE (37.1, NE)	28/ 52 (53.8)	9.8 (1.2, 38.7)	0.43 (0.26, 0.71)	0.0007	
	>=3	60/ 189 (31.7)	NE (33.9, NE)	42/ 104 (40.4)	80.4 (10.9, NE)	0.62 (0.41, 0.92)	0.0158	
	Measureable Disease							0.1781
	Yes	110/ 338 (32.5)	NE (47.5, NE)	72/ 171 (42.1)	38.7 (16.6, 80.9)	0.60 (0.44, 0.81)	0.0008	
	No	45/ 106 (42.5)	66.2 (18.7, NE)	20/ 51 (39.2)	NE (8.2, NE)	0.91 (0.53, 1.54)	0.7194	
	Prior Chemotherapy							0.3747
	Yes	73/ 213 (34.3)	66.2 (33.9, NE)	39/ 109 (35.8)	NE (18.8, NE)	0.75 (0.50, 1.10)	0.1420	
	No	82/ 231 (35.5)	NE (37.6, NE)	53/ 113 (46.9)	22.7 (7.3, 80.9)	0.61 (0.43, 0.86)	0.0050	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6497
	Aromatase-Inhibitor	35/ 91 (38.5)	32.7 (21.0, 87.1)	16/ 45 (35.6)	80.9 (16.6, 80.9)	0.86 (0.47, 1.55)	0.6119	
	Anti-estrogen	50/ 155 (32.3)	NE (47.5, NE)	28/ 75 (37.3)	28.1 (18.8, NE)	0.68 (0.42, 1.08)	0.1020	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (2.8, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Vascular disorders, PT: Hot flush	Disease Site [Stratification]							0.0168
	Visceral	33/ 217 (15.2)	NE (NE, NE)	34/ 111 (30.6)	NE (NE, NE)	0.40 (0.24, 0.64)	0.0001	
	Non-Visceral	67/ 227 (29.5)	NE (NE, NE)	35/ 111 (31.5)	NE (38.7, NE)	0.86 (0.57, 1.30)	0.4780	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.5573
	De Novo Metastatic	36/ 148 (24.3)	NE (NE, NE)	29/ 74 (39.2)	NE (5.3, NE)	0.55 (0.34, 0.90)	0.0163	
	<= 12 Months	17/ 89 (19.1)	NE (NE, NE)	8/ 44 (18.2)	NE (NE, NE)	0.98 (0.42, 2.27)	0.9634	
	> 12 Months	47/ 207 (22.7)	NE (NE, NE)	32/ 104 (30.8)	NE (NE, NE)	0.60 (0.38, 0.95)	0.0263	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.6832
	Prior Hormonal Therapy	53/ 253 (20.9)	NE (NE, NE)	34/ 127 (26.8)	NE (NE, NE)	0.65 (0.42, 1.01)	0.0531	
	No Prior Hormonal Therapy	47/ 191 (24.6)	NE (NE, NE)	35/ 95 (36.8)	NE (38.7, NE)	0.59 (0.38, 0.92)	0.0189	
	Age							0.9485
	<65 years	59/ 263 (22.4)	NE (NE, NE)	43/ 141 (30.5)	NE (NE, NE)	0.64 (0.43, 0.94)	0.0236	
	>=65 years	41/ 181 (22.7)	NE (NE, NE)	26/ 81 (32.1)	NE (38.7, NE)	0.61 (0.37, 0.99)	0.0449	
	Region							0.3782
	North America	59/ 168 (35.1)	NE (49.8, NE)	46/ 99 (46.5)	38.7 (3.7, NE)	0.63 (0.43, 0.93)	0.0200	
	Europe	32/ 212 (15.1)	NE (NE, NE)	15/ 95 (15.8)	NE (NE, NE)	0.85 (0.46, 1.57)	0.6041	
	Asia Pacific	9/ 64 (14.1)	NE (NE, NE)	8/ 28 (28.6)	NE (7.5, NE)	0.42 (0.16, 1.09)	0.0648	
	Race							0.1943
	White	84/ 344 (24.4)	NE (NE, NE)	53/ 172 (30.8)	NE (NE, NE)	0.69 (0.49, 0.97)	0.0339	
	Asian	6/ 65 (9.2)	NE (NE, NE)	10/ 30 (33.3)	NE (3.7, NE)	0.23 (0.08, 0.62)	0.0017	
	Black	3/ 8 (37.5)	NE (0.3, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	7/ 27 (25.9)	NE (9.2, NE)	6/ 17 (35.3)	NE (1.9, NE)	0.65 (0.22, 1.95)	0.4370	
	ECOG Performance Status							0.7252
	0	68/ 257 (26.5)	NE (NE, NE)	37/ 102 (36.3)	NE (NE, NE)	0.62 (0.42, 0.93)	0.0189	
	1/2	32/ 187 (17.1)	NE (NE, NE)	32/ 120 (26.7)	NE (38.7, NE)	0.56 (0.34, 0.92)	0.0199	
	Bone-only disease at baseline							0.1781
	Yes	30/ 103 (29.1)	NE (NE, NE)	14/ 48 (29.2)	NE (NE, NE)	0.90 (0.48, 1.70)	0.7502	
	No	70/ 341 (20.5)	NE (NE, NE)	55/ 174 (31.6)	NE (38.7, NE)	0.55 (0.38, 0.78)	0.0008	
	Number of disease sites							0.0142
	1	41/ 138 (29.7)	NE (NE, NE)	16/ 66 (24.2)	NE (NE, NE)	1.17 (0.66, 2.09)	0.5859	
	2	25/ 117 (21.4)	NE (NE, NE)	23/ 52 (44.2)	38.7 (1.8, 38.7)	0.37 (0.21, 0.66)	0.0005	
	>=3	34/ 189 (18.0)	NE (NE, NE)	30/ 104 (28.8)	NE (NE, NE)	0.52 (0.32, 0.86)	0.0088	
	Measureable Disease							0.2697
	Yes	69/ 338 (20.4)	NE (NE, NE)	53/ 171 (31.0)	NE (38.7, NE)	0.56 (0.39, 0.80)	0.0012	
	No	31/ 106 (29.2)	NE (NE, NE)	16/ 51 (31.4)	NE (NE, NE)	0.83 (0.45, 1.52)	0.5531	
	Prior Chemotherapy							0.6928
	Yes	44/ 213 (20.7)	NE (NE, NE)	28/ 109 (25.7)	NE (NE, NE)	0.66 (0.41, 1.06)	0.0848	
	No	56/ 231 (24.2)	NE (NE, NE)	41/ 113 (36.3)	NE (38.7, NE)	0.60 (0.40, 0.90)	0.0123	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9664
	Aromatase-Inhibitor	21/ 91 (23.1)	NE (37.1, NE)	12/ 45 (26.7)	NE (NE, NE)	0.70 (0.34, 1.43)	0.3247	
	Anti-estrogen	32/ 155 (20.6)	NE (NE, NE)	20/ 75 (26.7)	NE (NE, NE)	0.67 (0.38, 1.18)	0.1676	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

- NO OBSERVATIONS FOR THIS REPORT -

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Disease Site [Stratification]							0.2144
	Visceral	131/ 217 (60.4)	5.6 (1.9, 13.8)	5/ 111 (4.5)	NE (NE, NE)	18.72 (7.66, 45.74)	<.0001	
	Non-Visceral	149/ 227 (65.6)	7.4 (2.7, 14.2)	2/ 111 (1.8)	NE (NE, NE)	52.97 (13.12, 213.83)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.7582
	De Novo Metastatic	94/ 148 (63.5)	8.3 (1.4, 14.9)	2/ 74 (2.7)	NE (NE, NE)	35.26 (8.69, 143.11)	<.0001	
	<= 12 Months	54/ 89 (60.7)	2.8 (1.0, 16.6)	2/ 44 (4.5)	NE (NE, NE)	18.71 (4.56, 76.86)	<.0001	
	> 12 Months	132/ 207 (63.8)	6.4 (2.8, 14.3)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	31.04 (9.88, 97.48)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.3595
	Prior Hormonal Therapy	155/ 253 (61.3)	6.3 (1.9, 12.9)	5/ 127 (3.9)	NE (NE, NE)	21.33 (8.75, 52.00)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	125/ 191 (65.4)	8.3 (1.4, 14.8)	2/ 95 (2.1)	NE (NE, NE)	47.09 (11.64, 190.48)	<.0001	
	Age							0.6564
	<65 years	163/ 263 (62.0)	4.6 (1.9, 10.0)	5/ 141 (3.5)	NE (NE, NE)	24.93 (10.23, 60.73)	<.0001	
	>=65 years	117/ 181 (64.6)	9.7 (2.8, 16.0)	2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)	37.30 (9.22, 150.98)	<.0001	
	Region							0.4677
	North America	107/ 168 (63.7)	4.9 (1.4, 14.8)	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)	30.18 (9.58, 95.12)	<.0001	
	Europe	133/ 212 (62.7)	7.4 (3.8, 14.3)	2/ 95 (2.1)	NE (NE, NE)	43.33 (10.72, 175.11)	<.0001	
	Asia Pacific	40/ 64 (62.5)	1.6 (1.0, 51.8)	2/ 28 (7.1)	NE (NE, NE)	11.95 (2.88, 49.56)	<.0001	
	Race							0.1223
	White	214/ 344 (62.2)	7.4 (4.6, 14.3)	3/ 172 (1.7)	NE (NE, NE)	50.13 (16.04, 156.68)	<.0001	
	Asian	42/ 65 (64.6)	1.0 (0.9, 16.6)	3/ 30 (10.0)	NE (NE, NE)	9.37 (2.90, 30.31)	<.0001	
	Black	6/ 8 (75.0)	0.9 (0.4, NE)	1/ 3 (33.3)	23.5 (NE, NE)	4.26 (0.50, 36.52)	0.1538	
	Other	18/ 27 (66.7)	7.3 (1.0, 14.2)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.4672
	0	152/ 257 (59.1)	9.2 (3.7, 16.6)	2/ 102 (2.0)	NE (NE, NE)	43.02 (10.66, 173.65)	<.0001	
	1/2	128/ 187 (68.4)	3.7 (1.4, 9.7)	5/ 120 (4.2)	NE (NE, NE)	24.09 (9.85, 58.91)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9632
	Yes	66/ 103 (64.1)	9.2 (2.8, 18.3)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	214/ 341 (62.8)	6.3 (1.9, 10.2)	7/ 174 (4.0)	NE (NE, NE)	22.65 (10.67, 48.11)	<.0001	
	Number of disease sites							0.4812
	1	86/ 138 (62.3)	7.4 (1.9, 16.6)	0/ 66 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	78/ 117 (66.7)	6.3 (1.4, 12.9)	4/ 52 (7.7)	NE (NE, NE)	12.58 (4.60, 34.41)	<.0001	
	>=3	116/ 189 (61.4)	6.4 (1.4, 16.0)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	30.45 (9.67, 95.84)	<.0001	
	Measureable Disease							0.9750
	Yes	211/ 338 (62.4)	6.4 (1.9, 11.1)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	22.09 (10.40, 46.93)	<.0001	
	No	69/ 106 (65.1)	7.4 (1.4, 16.6)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.2677
	Yes	136/ 213 (63.8)	4.6 (1.5, 10.2)	5/ 109 (4.6)	NE (NE, NE)	19.86 (8.13, 48.51)	<.0001	
	No	144/ 231 (62.3)	9.2 (3.0, 16.6)	2/ 113 (1.8)	NE (NE, NE)	50.27 (12.45, 203.01)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8092
	Aromatase-Inhibitor	53/ 91 (58.2)	9.7 (3.7, 35.0)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	34.21 (4.74, 247.12)	<.0001	
	Anti-estrogen	98/ 155 (63.2)	2.8 (1.0, 10.2)	4/ 75 (5.3)	NE (NE, NE)	16.75 (6.16, 45.55)	<.0001	
	Other	3/ 4 (75.0)	18.7 (0.6, 36.4)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Disease Site [Stratification]							0.9853
	Visceral	12/ 217 (5.5)	NE (NE, NE)	4/ 111 (3.6)	NE (NE, NE)	1.29 (0.41, 4.01)	0.6597	
	Non-Visceral	19/ 227 (8.4)	NE (NE, NE)	0/ 111 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.1724
	De Novo Metastatic	15/ 148 (10.1)	NE (NE, NE)	1/ 74 (1.4)	NE (NE, NE)	7.02 (0.93, 53.13)	0.0279	
	<= 12 Months	4/ 89 (4.5)	NE (NE, NE)	2/ 44 (4.5)	NE (NE, NE)	0.79 (0.14, 4.33)	0.7806	
	> 12 Months	12/ 207 (5.8)	NE (NE, NE)	1/ 104 (1.0)	NE (NE, NE)	4.23 (0.54, 32.91)	0.1340	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.2385
	Prior Hormonal Therapy	14/ 253 (5.5)	NE (NE, NE)	3/ 127 (2.4)	NE (NE, NE)	1.65 (0.47, 5.81)	0.4317	
	No Prior Hormonal Therapy	17/ 191 (8.9)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	7.56 (1.01, 56.86)	0.0205	
	Age							0.4487
	<65 years	16/ 263 (6.1)	NE (NE, NE)	3/ 141 (2.1)	NE (NE, NE)	2.28 (0.66, 7.88)	0.1827	
	>=65 years	15/ 181 (8.3)	NE (NE, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	5.43 (0.72, 41.17)	0.0657	
	Region							0.6539
	North America	13/ 168 (7.7)	NE (NE, NE)	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	6.45 (0.84, 49.40)	0.0390	
	Europe	13/ 212 (6.1)	NE (NE, NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE, NE)	2.24 (0.50, 10.00)	0.2779	
	Asia Pacific	5/ 64 (7.8)	NE (NE, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	1.72 (0.20, 15.12)	0.6208	
	Race							0.3278
	White	26/ 344 (7.6)	NE (NE, NE)	2/ 172 (1.2)	NE (NE, NE)	5.17 (1.22, 21.83)	0.0127	
	Asian	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	2/ 30 (6.7)	NE (NE, NE)	0.78 (0.14, 4.27)	0.7720	
	Black	1/ 8 (12.5)	NE (31.2, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.9224
	0	11/ 257 (4.3)	NE (NE, NE)	1/ 102 (1.0)	NE (NE, NE)	3.39 (0.44, 26.31)	0.2154	
	1/2	20/ 187 (10.7)	NE (NE, NE)	3/ 120 (2.5)	NE (NE, NE)	3.51 (1.04, 11.90)	0.0313	
	Bone-only disease at baseline							0.9866
	Yes	7/ 103 (6.8)	NE (NE, NE)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	24/ 341 (7.0)	NE (NE, NE)	4/ 174 (2.3)	NE (NE, NE)	2.65 (0.92, 7.67)	0.0607	
	Number of disease sites							0.2625
	1	7/ 138 (5.1)	NE (NE, NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	9/ 117 (7.7)	NE (NE, NE)	3/ 52 (5.8)	NE (NE, NE)	1.00 (0.26, 3.78)	0.9999	
	>=3	15/ 189 (7.9)	NE (NE, NE)	1/ 104 (1.0)	NE (NE, NE)	7.32 (0.97, 55.46)	0.0238	
	Measureable Disease							0.9861
	Yes	23/ 338 (6.8)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	2.53 (0.87, 7.32)	0.0769	
	No	8/ 106 (7.5)	NE (NE, NE)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.2672
	Yes	14/ 213 (6.6)	NE (NE, NE)	3/ 109 (2.8)	NE (NE, NE)	1.79 (0.51, 6.31)	0.3612	
	No	17/ 231 (7.4)	NE (NE, NE)	1/ 113 (0.9)	NE (NE, NE)	7.00 (0.93, 52.68)	0.0276	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	8/ 91 (8.8)		0/ 45 (0.0)				
	Anti-estrogen	6/ 155 (3.9)		3/ 75 (4.0)				
	Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Disease Site [Stratification]							0.9276
	Visceral	122/ 217 (56.2)	6.5 (3.0, 23.0)	1/ 111 (0.9)	NE (NE, NE)	84.74 (11.85, 606.22)	<.0001	
	Non-Visceral	139/ 227 (61.2)	9.7 (3.7, 16.6)	1/ 111 (0.9)	NE (NE, NE)	95.73 (13.40, 683.78)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9991
	De Novo Metastatic	90/ 148 (60.8)	9.2 (1.8, 18.0)	0/ 74 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	50/ 89 (56.2)	4.7 (1.4, NE)	0/ 44 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	121/ 207 (58.5)	10.0 (3.8, 22.1)	2/ 104 (1.9)	NE (NE, NE)	41.13 (10.17, 166.37)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9691
	Prior Hormonal Therapy	145/ 253 (57.3)	7.4 (3.7, 14.6)	2/ 127 (1.6)	NE (NE, NE)	48.77 (12.08, 196.94)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	116/ 191 (60.7)	9.7 (3.0, 17.7)	0/ 95 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Age							0.9724
	<65 years	153/ 263 (58.2)	6.4 (2.8, 13.8)	2/ 141 (1.4)	NE (NE, NE)	57.09 (14.15, 230.42)	<.0001	
	>=65 years	108/ 181 (59.7)	14.2 (6.3, 21.4)	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Region							0.6735
	North America	101/ 168 (60.1)	9.2 (1.4, 17.7)	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	82.23 (11.47, 589.46)	<.0001	
	Europe	123/ 212 (58.0)	10.0 (6.0, 18.4)	0/ 95 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Asia Pacific	37/ 64 (57.8)	1.9 (1.0, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	21.91 (3.00, 159.96)	<.0001	
	Race							0.7862
	White	196/ 344 (57.0)	11.1 (6.4, 18.4)	1/ 172 (0.6)	NE (NE, NE)	131.96 (18.49, 941.55)	<.0001	
	Asian	41/ 65 (63.1)	1.0 (0.9, 16.6)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	26.89 (3.69, 195.73)	<.0001	
	Black	6/ 8 (75.0)	0.9 (0.4, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	18/ 27 (66.7)	7.3 (1.0, 14.2)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.8471
	0	142/ 257 (55.3)	12.9 (4.7, 26.7)	1/ 102 (1.0)	NE (NE, NE)	78.14 (10.94, 558.19)	<.0001	
	1/2	119/ 187 (63.6)	6.5 (2.8, 14.2)	1/ 120 (0.8)	NE (NE, NE)	107.06 (14.96, 766.02)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9690
	Yes	59/ 103 (57.3)	14.1 (3.7, 35.0)	0/ 48 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	202/ 341 (59.2)	7.4 (3.7, 14.9)	2/ 174 (1.1)	NE (NE, NE)	72.70 (18.06, 292.71)	<.0001	
	Number of disease sites							0.8778
	1	79/ 138 (57.2)	11.1 (2.8, 35.0)	0/ 66 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	70/ 117 (59.8)	9.7 (1.9, 17.7)	1/ 52 (1.9)	NE (NE, NE)	42.97 (5.97, 309.53)	<.0001	
	>=3	112/ 189 (59.3)	6.5 (1.9, 21.4)	1/ 104 (1.0)	NE (NE, NE)	87.18 (12.17, 624.32)	<.0001	
	Measureable Disease							0.9679
	Yes	199/ 338 (58.9)	7.4 (3.7, 16.0)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	70.84 (17.59, 285.26)	<.0001	
	No	62/ 106 (58.5)	9.7 (2.8, 35.0)	0/ 51 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9665
	Yes	126/ 213 (59.2)	6.4 (1.9, 14.6)	2/ 109 (1.8)	NE (NE, NE)	44.25 (10.94, 178.97)	<.0001	
	No	135/ 231 (58.4)	9.7 (6.0, 18.0)	0/ 113 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8920
	Aromatase-Inhibitor	49/ 91 (53.8)	10.0 (3.7, 43.0)	1/ 45 (2.2)	NE (NE, NE)	31.04 (4.29, 224.65)	<.0001	
	Anti-estrogen	92/ 155 (59.4)	5.6 (1.4, 14.3)	1/ 75 (1.3)	NE (NE, NE)	61.03 (8.50, 438.00)	<.0001	
	Other	3/ 4 (75.0)	18.7 (0.6, 36.4)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions	Disease Site [Stratification]							0.5917
	Visceral	22/ 217 (10.1)	NE (NE, NE)	2/ 111 (1.8)	NE (NE, NE)	4.30 (1.01, 18.34)	0.0320	
	Non-Visceral	28/ 227 (12.3)	NE (94.2, NE)	4/ 111 (3.6)	NE (NE, NE)	2.80 (0.98, 8.01)	0.0446	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9624
	De Novo Metastatic	17/ 148 (11.5)	NE (94.2, NE)	2/ 74 (2.7)	NE (NE, NE)	3.73 (0.86, 16.16)	0.0594	
	<= 12 Months	8/ 89 (9.0)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (NE, NE)	2.97 (0.36, 24.20)	0.2854	
	> 12 Months	25/ 207 (12.1)	NE (NE, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	3.21 (0.96, 10.68)	0.0446	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.4822
	Prior Hormonal Therapy	27/ 253 (10.7)	NE (NE, NE)	4/ 127 (3.1)	NE (NE, NE)	2.69 (0.94, 7.73)	0.0554	
	No Prior Hormonal Therapy	23/ 191 (12.0)	NE (94.2, NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE, NE)	4.70 (1.10, 19.98)	0.0210	
	Age							0.4665
	<65 years	24/ 263 (9.1)	NE (94.2, NE)	4/ 141 (2.8)	NE (NE, NE)	2.48 (0.85, 7.18)	0.0845	
	>=65 years	26/ 181 (14.4)	NE (NE, NE)	2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)	4.83 (1.15, 20.39)	0.0177	
	Region							0.3511
	North America	20/ 168 (11.9)	NE (NE, NE)	3/ 99 (3.0)	NE (NE, NE)	3.06 (0.91, 10.34)	0.0581	
	Europe	28/ 212 (13.2)	NE (NE, NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE, NE)	5.31 (1.26, 22.34)	0.0107	
	Asia Pacific	2/ 64 (3.1)	94.2 (NE, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (29.4, NE)	0.32 (0.02, 5.34)	0.4071	
	Race							1.0000
	White	46/ 344 (13.4)	NE (NE, NE)	6/ 172 (3.5)	NE (NE, NE)	3.10 (1.32, 7.26)	0.0062	
	Asian	1/ 65 (1.5)	NE (94.2, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Black	1/ 8 (12.5)	NE (5.8, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	2/ 27 (7.4)	NE (NE, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.3413
	0	23/ 257 (8.9)	NE (NE, NE)	1/ 102 (1.0)	NE (NE, NE)	7.45 (1.00, 55.20)	0.0209	
	1/2	27/ 187 (14.4)	NE (94.2, NE)	5/ 120 (4.2)	NE (NE, NE)	2.74 (1.05, 7.15)	0.0317	
	Bone-only disease at baseline							0.3018
	Yes	17/ 103 (16.5)	NE (NE, NE)	3/ 48 (6.3)	NE (NE, NE)	1.90 (0.55, 6.56)	0.3003	
	No	33/ 341 (9.7)	NE (NE, NE)	3/ 174 (1.7)	NE (NE, NE)	4.59 (1.41, 15.02)	0.0055	
	Number of disease sites							0.9438
	1	22/ 138 (15.9)	NE (NE, NE)	3/ 66 (4.5)	NE (NE, NE)	2.76 (0.82, 9.27)	0.0876	
	2	4/ 117 (3.4)	NE (NE, NE)	0/ 52 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	>=3	24/ 189 (12.7)	NE (94.2, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	3.68 (1.11, 12.24)	0.0227	
	Measureable Disease							0.3117
	Yes	33/ 338 (9.8)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	4.58 (1.40, 14.97)	0.0057	
	No	17/ 106 (16.0)	NE (NE, NE)	3/ 51 (5.9)	NE (NE, NE)	1.93 (0.56, 6.66)	0.2902	
	Prior Chemotherapy							0.8490
	Yes	23/ 213 (10.8)	NE (94.2, NE)	3/ 109 (2.8)	NE (NE, NE)	3.11 (0.93, 10.40)	0.0522	
	No	27/ 231 (11.7)	NE (NE, NE)	3/ 113 (2.7)	NE (NE, NE)	3.60 (1.09, 11.88)	0.0248	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6857
	Aromatase-Inhibitor	13/ 91 (14.3)	NE (NE, NE)	3/ 45 (6.7)	NE (NE, NE)	1.76 (0.50, 6.19)	0.3724	
	Anti-estrogen	14/ 155 (9.0)	NE (NE, NE)	1/ 75 (1.3)	NE (NE, NE)	5.51 (0.72, 42.14)	0.0646	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations	Disease Site [Stratification]							0.4578
	Visceral	55/ 217 (25.3)	NE (62.3, NE)	4/ 111 (3.6)	NE (NE, NE)	6.94 (2.51, 19.18)	<.0001	
	Non-Visceral	74/ 227 (32.6)	NE (74.1, NE)	3/ 111 (2.7)	NE (NE, NE)	12.52 (3.95, 39.74)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9216
	De Novo Metastatic	44/ 148 (29.7)	NE (48.1, NE)	3/ 74 (4.1)	NE (NE, NE)	7.88 (2.44, 25.37)	<.0001	
	<= 12 Months	26/ 89 (29.2)	NE (NE, NE)	1/ 44 (2.3)	NE (20.8, NE)	14.28 (1.94, 105.27)	0.0006	
	> 12 Months	59/ 207 (28.5)	88.2 (74.1, NE)	3/ 104 (2.9)	NE (NE, NE)	9.55 (2.99, 30.48)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8636
	Prior Hormonal Therapy	71/ 253 (28.1)	NE (74.1, NE)	4/ 127 (3.1)	NE (NE, NE)	8.61 (3.14, 23.62)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	58/ 191 (30.4)	NE (50.0, NE)	3/ 95 (3.2)	NE (NE, NE)	10.19 (3.19, 32.52)	<.0001	
	Age							0.2097
	<65 years	74/ 263 (28.1)	NE (88.2, NE)	6/ 141 (4.3)	NE (NE, NE)	6.56 (2.85, 15.10)	<.0001	
	>=65 years	55/ 181 (30.4)	90.3 (62.3, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	25.76 (3.57, 186.04)	<.0001	
	Region							0.1590
	North America	55/ 168 (32.7)	90.3 (39.6, NE)	1/ 99 (1.0)	NE (NE, NE)	33.68 (4.67, 243.09)	<.0001	
	Europe	50/ 212 (23.6)	NE (88.2, NE)	5/ 95 (5.3)	NE (NE, NE)	4.30 (1.71, 10.81)	0.0007	
	Asia Pacific	24/ 64 (37.5)	NE (62.3, NE)	1/ 28 (3.6)	NE (NE, NE)	11.96 (1.62, 88.58)	0.0018	
	Race							0.9518
	White	92/ 344 (26.7)	NE (88.2, NE)	6/ 172 (3.5)	NE (NE, NE)	7.49 (3.28, 17.11)	<.0001	
	Asian	27/ 65 (41.5)	62.3 (4.7, NE)	1/ 30 (3.3)	NE (NE, NE)	14.46 (1.96, 106.55)	0.0005	
	Black	1/ 8 (12.5)	NE (26.7, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	9/ 27 (33.3)	NE (18.4, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.6551
	0	79/ 257 (30.7)	NE (81.3, NE)	3/ 102 (2.9)	NE (NE, NE)	11.14 (3.52, 35.30)	<.0001	
	1/2	50/ 187 (26.7)	NE (62.3, NE)	4/ 120 (3.3)	NE (NE, NE)	7.79 (2.81, 21.60)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.8353
	Yes	36/ 103 (35.0)	88.2 (39.6, NE)	2/ 48 (4.2)	NE (39.6, NE)	8.00 (1.92, 33.36)	0.0007	
	No	93/ 341 (27.3)	NE (90.3, NE)	5/ 174 (2.9)	NE (NE, NE)	9.78 (3.98, 24.05)	<.0001	
	Number of disease sites							0.7341
	1	42/ 138 (30.4)	NE (74.1, NE)	2/ 66 (3.0)	NE (NE, NE)	9.87 (2.39, 40.82)	<.0001	
	2	41/ 117 (35.0)	NE (50.0, NE)	0/ 52 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	>=3	46/ 189 (24.3)	NE (62.3, NE)	5/ 104 (4.8)	NE (NE, NE)	5.07 (2.01, 12.76)	0.0001	
	Measureable Disease							0.8973
	Yes	92/ 338 (27.2)	NE (90.3, NE)	5/ 171 (2.9)	NE (NE, NE)	9.62 (3.91, 23.67)	<.0001	
	No	37/ 106 (34.9)	88.2 (39.6, NE)	2/ 51 (3.9)	NE (39.6, NE)	8.37 (2.01, 34.86)	0.0005	
	Prior Chemotherapy							0.8738
	Yes	59/ 213 (27.7)	NE (81.3, NE)	3/ 109 (2.8)	NE (NE, NE)	9.99 (3.13, 31.88)	<.0001	
	No	70/ 231 (30.3)	NE (62.3, NE)	4/ 113 (3.5)	NE (NE, NE)	8.88 (3.24, 24.34)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4293
	Aromatase-Inhibitor	26/ 91 (28.6)	74.1 (30.8, NE)	3/ 45 (6.7)	NE (39.6, NE)	4.32 (1.31, 14.29)	0.0088	
	Anti-estrogen	44/ 155 (28.4)	NE (81.3, NE)	1/ 75 (1.3)	NE (NE, NE)	21.13 (2.91, 153.56)	<.0001	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (0.5, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=444) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=444) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=222) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=222) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Disease Site [Stratification]							0.9829
	Visceral	33/ 217 (15.2)	NE (NE, NE)	0/ 111 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Non-Visceral	46/ 227 (20.3)	NE (NE, NE)	1/ 111 (0.9)	NE (NE, NE)	22.38 (3.09, 162.34)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9996
	De Novo Metastatic	24/ 148 (16.2)	NE (NE, NE)	1/ 74 (1.4)	NE (NE, NE)	11.98 (1.62, 88.64)	0.0019	
	<= 12 Months	16/ 89 (18.0)	NE (NE, NE)	0/ 44 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	39/ 207 (18.8)	NE (NE, NE)	0/ 104 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9808
	Prior Hormonal Therapy	46/ 253 (18.2)	NE (NE, NE)	0/ 127 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No Prior Hormonal Therapy	33/ 191 (17.3)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	16.18 (2.21, 118.35)	0.0002	
	Age							0.9845
	<65 years	41/ 263 (15.6)	NE (NE, NE)	1/ 141 (0.7)	NE (NE, NE)	20.34 (2.80, 148.02)	<.0001	
	>=65 years	38/ 181 (21.0)	NE (90.3, NE)	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Region							0.9997
	North America	34/ 168 (20.2)	NE (90.3, NE)	0/ 99 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Europe	26/ 212 (12.3)	NE (NE, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE, NE)	11.18 (1.52, 82.43)	0.0028	
	Asia Pacific	19/ 64 (29.7)	NE (NE, NE)	0/ 28 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Race							1.0000
	White	52/ 344 (15.1)	NE (NE, NE)	1/ 172 (0.6)	NE (NE, NE)	24.22 (3.35, 175.20)	<.0001	
	Asian	21/ 65 (32.3)	NE (NE, NE)	0/ 30 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Black	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 3 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	6/ 27 (22.2)	NE (22.4, NE)	0/ 17 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.9827
	0	54/ 257 (21.0)	NE (NE, NE)	1/ 102 (1.0)	NE (NE, NE)	22.11 (3.06, 159.79)	<.0001	
	1/2	25/ 187 (13.4)	NE (NE, NE)	0/ 120 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Bone-only disease at baseline							0.9849
	Yes	24/ 103 (23.3)	NE (NE, NE)	1/ 48 (2.1)	NE (NE, NE)	10.66 (1.44, 79.08)	0.0038	
	No	55/ 341 (16.1)	NE (NE, NE)	0/ 174 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Number of disease sites							0.9997
	1	28/ 138 (20.3)	NE (NE, NE)	1/ 66 (1.5)	NE (NE, NE)	12.89 (1.75, 94.88)	0.0012	
	2	28/ 117 (23.9)	NE (NE, NE)	0/ 52 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	>=3	23/ 189 (12.2)	NE (NE, NE)	0/ 104 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Measureable Disease							0.9851
	Yes	54/ 338 (16.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	25/ 106 (23.6)	NE (NE, NE)	1/ 51 (2.0)	NE (NE, NE)	11.30 (1.53, 83.66)	0.0027	
	Prior Chemotherapy							0.9830
	Yes	33/ 213 (15.5)	NE (NE, NE)	0/ 109 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	46/ 231 (19.9)	NE (NE, NE)	1/ 113 (0.9)	NE (NE, NE)	22.18 (3.06, 160.81)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							1.0000
	Aromatase-Inhibitor	21/ 91 (23.1)	NE (74.1, NE)	0/ 45 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	24/ 155 (15.5)	NE (NE, NE)	0/ 75 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.0, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 1.17.18: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Region/Ethnicity [Stratification]							0.3477
	Mainland Chinese	91/ 141 (64.5)	5.4 (0.8, 11.3)	18/ 144 (12.5)	NE (NE, NE)	7.41 (4.46, 12.30)	<.0001	
	Other	25/ 27 (92.6)	0.5 (0.5, 0.7)	10/ 27 (37.0)	26.7 (13.8, NE)	6.15 (2.85, 13.23)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.2338
	Visceral	69/ 94 (73.4)	0.7 (0.5, 3.8)	14/ 96 (14.6)	NE (NE, NE)	8.05 (4.52, 14.33)	<.0001	
	Non-Visceral	47/ 74 (63.5)	6.0 (0.7, 18.5)	14/ 75 (18.7)	NE (NE, NE)	4.94 (2.71, 9.01)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9196
	De Novo Metastatic	26/ 34 (76.5)	0.7 (0.5, 13.1)	5/ 32 (15.6)	NE (NE, NE)	7.59 (2.90, 19.82)	<.0001	
	<= 12 Months	36/ 55 (65.5)	2.7 (0.7, 12.0)	8/ 54 (14.8)	NE (NE, NE)	5.86 (2.72, 12.65)	<.0001	
	> 12 Months	54/ 79 (68.4)	1.3 (0.5, 9.6)	15/ 85 (17.6)	NE (NE, NE)	6.41 (3.60, 11.41)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.4382
	Prior Hormonal Therapy	69/ 101 (68.3)	2.7 (0.7, 7.5)	18/ 104 (17.3)	NE (NE, NE)	5.68 (3.37, 9.57)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	47/ 67 (70.1)	0.7 (0.5, 9.6)	10/ 67 (14.9)	NE (NE, NE)	7.87 (3.96, 15.63)	<.0001	
	Age							0.9308
	<65 years	108/ 154 (70.1)	1.7 (0.7, 6.5)	24/ 147 (16.3)	NE (NE, NE)	6.39 (4.10, 9.96)	<.0001	
	>=65 years	8/ 14 (57.1)	10.8 (0.5, NE)	4/ 24 (16.7)	NE (26.5, NE)	6.53 (1.88, 22.67)	0.0010	
	ECOG Performance Status							0.5758
	0	59/ 83 (71.1)	0.9 (0.6, 3.8)	16/ 81 (19.8)	NE (NE, NE)	5.91 (3.39, 10.30)	<.0001	
	1/2	57/ 85 (67.1)	3.8 (0.7, 13.1)	12/ 90 (13.3)	NE (NE, NE)	7.21 (3.86, 13.47)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.5203
	Yes	17/ 26 (65.4)	7.4 (0.7, 21.6)	3/ 31 (9.7)	NE (26.1, NE)	9.87 (2.88, 33.81)	<.0001	
	No	99/ 142 (69.7)	0.9 (0.7, 3.8)	25/ 140 (17.9)	NE (NE, NE)	6.06 (3.90, 9.41)	<.0001	
	Number of disease sites							0.8867
	1	29/ 51 (56.9)	12.0 (1.7, 44.4)	6/ 50 (12.0)	NE (NE, NE)	6.37 (2.64, 15.37)	<.0001	
	2	27/ 35 (77.1)	0.7 (0.5, 1.9)	9/ 38 (23.7)	NE (26.5, NE)	5.93 (2.76, 12.76)	<.0001	
	>=3	60/ 82 (73.2)	0.7 (0.5, 7.5)	13/ 83 (15.7)	NE (NE, NE)	7.29 (3.99, 13.31)	<.0001	
	Measureable Disease							0.5654
	Yes	100/ 144 (69.4)	1.0 (0.7, 5.4)	25/ 142 (17.6)	NE (NE, NE)	6.10 (3.93, 9.48)	<.0001	
	No	16/ 24 (66.7)	7.4 (0.7, 21.6)	3/ 29 (10.3)	NE (26.1, NE)	9.43 (2.74, 32.48)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.9896
	Yes	86/ 125 (68.8)	1.9 (0.7, 7.4)	21/ 129 (16.3)	NE (NE, NE)	6.45 (3.99, 10.42)	<.0001	
	No	30/ 43 (69.8)	0.7 (0.5, 13.1)	7/ 42 (16.7)	NE (NE, NE)	6.34 (2.78, 14.47)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4935
	Aromatase-Inhibitor	15/ 22 (68.2)	4.2 (0.5, 49.7)	4/ 20 (20.0)	NE (26.7, NE)	4.11 (1.36, 12.44)	0.0067	
	Anti-estrogen	54/ 79 (68.4)	2.7 (0.7, 7.5)	15/ 89 (16.9)	NE (NE, NE)	6.26 (3.52, 11.15)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Region/Ethnicity [Stratification]							0.1147
	Mainland Chinese	59/ 141 (41.8)	27.9 (20.3, 49.7)	10/ 144 (6.9)	NE (NE, NE)	6.71 (3.43, 13.12)	<.0001	
	Other	6/ 27 (22.2)	NE (NE, NE)	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	1.97 (0.49, 7.87)	0.3310	
	Disease Site [Stratification]							0.3945
	Visceral	41/ 94 (43.6)	36.7 (15.4, 49.7)	7/ 96 (7.3)	NE (NE, NE)	7.00 (3.14, 15.61)	<.0001	
	Non-Visceral	24/ 74 (32.4)	NE (22.3, NE)	6/ 75 (8.0)	NE (NE, NE)	4.12 (1.68, 10.08)	0.0008	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.7379
	De Novo Metastatic	16/ 34 (47.1)	27.4 (3.8, NE)	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)	8.63 (1.98, 37.56)	0.0006	
	<= 12 Months	17/ 55 (30.9)	44.4 (27.9, NE)	4/ 54 (7.4)	NE (NE, NE)	4.14 (1.39, 12.32)	0.0055	
	> 12 Months	32/ 79 (40.5)	38.4 (19.6, NE)	7/ 85 (8.2)	NE (NE, NE)	5.43 (2.39, 12.30)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.7322
	Prior Hormonal Therapy	39/ 101 (38.6)	38.4 (19.6, NE)	7/ 104 (6.7)	NE (NE, NE)	6.09 (2.72, 13.62)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	26/ 67 (38.8)	44.4 (20.3, NE)	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	4.92 (2.02, 11.95)	0.0001	
	Age							0.4446
	<65 years	60/ 154 (39.0)	38.4 (22.2, NE)	12/ 147 (8.2)	NE (NE, NE)	5.01 (2.69, 9.32)	<.0001	
	>=65 years	5/ 14 (35.7)	NE (4.6, NE)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	10.20 (1.19, 87.50)	0.0089	
	ECOG Performance Status							0.7211
	0	24/ 83 (28.9)	NE (46.2, NE)	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)	4.91 (1.87, 12.89)	0.0003	
	1/2	41/ 85 (48.2)	20.9 (15.4, 38.4)	8/ 90 (8.9)	NE (NE, NE)	6.18 (2.89, 13.21)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.8539
	Yes	11/ 26 (42.3)	27.9 (19.0, NE)	2/ 31 (6.5)	NE (26.1, NE)	6.30 (1.39, 28.48)	0.0062	
	No	54/ 142 (38.0)	44.4 (22.2, NE)	11/ 140 (7.9)	NE (NE, NE)	5.45 (2.85, 10.43)	<.0001	
	Number of disease sites							0.8682
	1	19/ 51 (37.3)	44.4 (21.6, NE)	3/ 50 (6.0)	NE (NE, NE)	6.39 (1.89, 21.61)	0.0006	
	2	15/ 35 (42.9)	NE (5.4, NE)	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)	6.56 (1.90, 22.70)	0.0006	
	>=3	31/ 82 (37.8)	38.4 (17.8, NE)	7/ 83 (8.4)	NE (NE, NE)	4.77 (2.10, 10.83)	<.0001	
	Measureable Disease							0.9638
	Yes	55/ 144 (38.2)	44.4 (22.2, NE)	11/ 142 (7.7)	NE (NE, NE)	5.56 (2.91, 10.63)	<.0001	
	No	10/ 24 (41.7)	27.9 (19.0, NE)	2/ 29 (6.9)	NE (26.1, NE)	5.76 (1.26, 26.40)	0.0107	
	Prior Chemotherapy							0.3225
	Yes	46/ 125 (36.8)	44.4 (21.6, NE)	11/ 129 (8.5)	NE (NE, NE)	4.69 (2.43, 9.05)	<.0001	
	No	19/ 43 (44.2)	27.4 (13.0, NE)	2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	10.19 (2.37, 43.80)	0.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8507
	Aromatase-Inhibitor	8/ 22 (36.4)	49.7 (10.2, NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	6.84 (0.85, 54.91)	0.0359	
	Anti-estrogen	31/ 79 (39.2)	36.7 (19.0, NE)	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)	5.62 (2.47, 12.78)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Region/Ethnicity [Stratification]							0.0212
	Mainland Chinese	47/ 141 (33.3)	NE (NE, NE)	6/ 144 (4.2)	NE (NE, NE)	9.59 (4.10, 22.43)	<.0001	
	Other	1/ 27 (3.7)	NE (NE, NE)	2/ 27 (7.4)	NE (NE, NE)	0.49 (0.04, 5.36)	0.5470	
	Disease Site [Stratification]							0.6819
	Visceral	27/ 94 (28.7)	NE (NE, NE)	4/ 96 (4.2)	NE (NE, NE)	8.05 (2.82, 23.03)	<.0001	
	Non-Visceral	21/ 74 (28.4)	NE (NE, NE)	4/ 75 (5.3)	NE (NE, NE)	5.96 (2.04, 17.39)	0.0002	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9821
	De Novo Metastatic	7/ 34 (20.6)	NE (NE, NE)	1/ 32 (3.1)	NE (NE, NE)	6.10 (0.75, 49.83)	0.0552	
	<= 12 Months	17/ 55 (30.9)	NE (NE, NE)	3/ 54 (5.6)	NE (NE, NE)	6.67 (1.95, 22.79)	0.0005	
	> 12 Months	24/ 79 (30.4)	NE (NE, NE)	4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)	7.70 (2.67, 22.21)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.2875
	Prior Hormonal Therapy	26/ 101 (25.7)	NE (NE, NE)	6/ 104 (5.8)	NE (NE, NE)	5.08 (2.09, 12.36)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	22/ 67 (32.8)	NE (29.6, NE)	2/ 67 (3.0)	NE (NE, NE)	12.92 (3.04, 54.98)	<.0001	
	Age							0.9841
	<65 years	46/ 154 (29.9)	NE (NE, NE)	8/ 147 (5.4)	NE (NE, NE)	6.36 (3.00, 13.48)	<.0001	
	>=65 years	2/ 14 (14.3)	NE (NE, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.0357
	0	21/ 83 (25.3)	NE (NE, NE)	7/ 81 (8.6)	NE (NE, NE)	3.33 (1.42, 7.85)	0.0039	
	1/2	27/ 85 (31.8)	NE (NE, NE)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	33.44 (4.54, 246.23)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9873
	Yes	9/ 26 (34.6)	NE (7.4, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	39/ 142 (27.5)	NE (NE, NE)	8/ 140 (5.7)	NE (NE, NE)	5.57 (2.60, 11.92)	<.0001	
	Number of disease sites							0.4311
	1	14/ 51 (27.5)	NE (NE, NE)	1/ 50 (2.0)	NE (NE, NE)	15.40 (2.02, 117.17)	0.0004	
	2	12/ 35 (34.3)	NE (13.1, NE)	4/ 38 (10.5)	NE (NE, NE)	3.88 (1.25, 12.05)	0.0134	
	>=3	22/ 82 (26.8)	NE (NE, NE)	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)	8.64 (2.59, 28.89)	<.0001	
	Measureable Disease							0.9876
	Yes	40/ 144 (27.8)	NE (NE, NE)	8/ 142 (5.6)	NE (NE, NE)	5.67 (2.65, 12.11)	<.0001	
	No	8/ 24 (33.3)	NE (0.9, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.2114
	Yes	38/ 125 (30.4)	NE (NE, NE)	5/ 129 (3.9)	NE (NE, NE)	9.33 (3.67, 23.71)	<.0001	
	No	10/ 43 (23.3)	NE (NE, NE)	3/ 42 (7.1)	NE (NE, NE)	3.25 (0.89, 11.85)	0.0608	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9367
	Aromatase-Inhibitor	6/ 22 (27.3)	NE (19.6, NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	5.74 (0.69, 47.93)	0.0694	
	Anti-estrogen	20/ 79 (25.3)	NE (NE, NE)	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)	5.26 (1.97, 14.03)	0.0003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Region/Ethnicity [Stratification]							0.8276
	Mainland Chinese	51/ 141 (36.2)	NE (41.6, NE)	8/ 144 (5.6)	NE (NE, NE)	7.69 (3.65, 16.20)	<.0001	
	Other	23/ 27 (85.2)	0.7 (0.5, 1.0)	4/ 27 (14.8)	NE (17.5, NE)	11.19 (3.81, 32.88)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.2554
	Visceral	42/ 94 (44.7)	31.4 (9.3, NE)	5/ 96 (5.2)	NE (NE, NE)	10.97 (4.34, 27.76)	<.0001	
	Non-Visceral	32/ 74 (43.2)	NE (9.6, NE)	7/ 75 (9.3)	NE (NE, NE)	5.55 (2.45, 12.59)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4327
	De Novo Metastatic	17/ 34 (50.0)	31.4 (0.7, NE)	3/ 32 (9.4)	NE (NE, NE)	5.75 (1.68, 19.69)	0.0018	
	<= 12 Months	22/ 55 (40.0)	NE (2.8, NE)	5/ 54 (9.3)	NE (NE, NE)	5.29 (2.00, 13.98)	0.0002	
	> 12 Months	35/ 79 (44.3)	NE (9.3, NE)	4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)	12.03 (4.27, 33.88)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.1639
	Prior Hormonal Therapy	40/ 101 (39.6)	NE (16.5, NE)	9/ 104 (8.7)	NE (NE, NE)	5.48 (2.66, 11.31)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	34/ 67 (50.7)	19.4 (0.7, NE)	3/ 67 (4.5)	NE (NE, NE)	14.88 (4.57, 48.51)	<.0001	
	Age							0.5870
	<65 years	68/ 154 (44.2)	41.6 (13.9, NE)	11/ 147 (7.5)	NE (NE, NE)	7.25 (3.84, 13.72)	<.0001	
	>=65 years	6/ 14 (42.9)	NE (0.5, NE)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	13.75 (1.65, 114.80)	0.0017	
	ECOG Performance Status							0.2126
	0	41/ 83 (49.4)	23.3 (2.8, NE)	9/ 81 (11.1)	NE (NE, NE)	5.94 (2.88, 12.24)	<.0001	
	1/2	33/ 85 (38.8)	NE (19.4, NE)	3/ 90 (3.3)	NE (NE, NE)	13.70 (4.20, 44.70)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.5367
	Yes	10/ 26 (38.5)	NE (7.4, NE)	1/ 31 (3.2)	NE (NE, NE)	13.81 (1.77, 107.98)	0.0011	
	No	64/ 142 (45.1)	31.4 (11.1, NE)	11/ 140 (7.9)	NE (NE, NE)	7.22 (3.80, 13.69)	<.0001	
	Number of disease sites							0.8531
	1	16/ 51 (31.4)	NE (NE, NE)	3/ 50 (6.0)	NE (NE, NE)	5.99 (1.75, 20.58)	0.0012	
	2	21/ 35 (60.0)	16.5 (0.7, 41.6)	4/ 38 (10.5)	NE (NE, NE)	7.89 (2.70, 23.06)	<.0001	
	>=3	37/ 82 (45.1)	31.4 (0.7, NE)	5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)	9.58 (3.76, 24.40)	<.0001	
	Measureable Disease							0.5082
	Yes	64/ 144 (44.4)	41.6 (11.1, NE)	11/ 142 (7.7)	NE (NE, NE)	7.17 (3.78, 13.61)	<.0001	
	No	10/ 24 (41.7)	NE (0.9, NE)	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)	14.55 (1.86, 113.78)	0.0007	
	Prior Chemotherapy							0.4807
	Yes	54/ 125 (43.2)	NE (9.6, NE)	8/ 129 (6.2)	NE (NE, NE)	8.81 (4.19, 18.53)	<.0001	
	No	20/ 43 (46.5)	31.4 (3.7, NE)	4/ 42 (9.5)	NE (NE, NE)	5.46 (1.86, 16.03)	0.0006	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8169
	Aromatase-Inhibitor	10/ 22 (45.5)	NE (0.7, NE)	2/ 20 (10.0)	NE (NE, NE)	4.80 (1.05, 21.98)	0.0256	
	Anti-estrogen	30/ 79 (38.0)	NE (12.0, NE)	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)	5.99 (2.63, 13.66)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Region/Ethnicity [Stratification]							0.6188
	Mainland Chinese	16/ 141 (11.3)	NE (NE, NE)	7/ 144 (4.9)	NE (NE, NE)	2.17 (0.89, 5.29)	0.0795	
	Other	9/ 27 (33.3)	NE (5.9, NE)	3/ 27 (11.1)	NE (NE, NE)	3.39 (0.92, 12.52)	0.0518	
	Disease Site [Stratification]							0.5413
	Visceral	15/ 94 (16.0)	NE (NE, NE)	5/ 96 (5.2)	NE (NE, NE)	3.05 (1.11, 8.41)	0.0231	
	Non-Visceral	10/ 74 (13.5)	NE (NE, NE)	5/ 75 (6.7)	NE (NE, NE)	1.91 (0.65, 5.61)	0.2297	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9490
	De Novo Metastatic	7/ 34 (20.6)	NE (NE, NE)	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)	3.12 (0.65, 15.07)	0.1358	
	<= 12 Months	10/ 55 (18.2)	NE (43.2, NE)	4/ 54 (7.4)	NE (NE, NE)	2.43 (0.76, 7.75)	0.1207	
	> 12 Months	8/ 79 (10.1)	NE (NE, NE)	4/ 85 (4.7)	NE (NE, NE)	2.14 (0.64, 7.12)	0.2043	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.7585
	Prior Hormonal Therapy	16/ 101 (15.8)	NE (NE, NE)	6/ 104 (5.8)	NE (NE, NE)	2.74 (1.07, 7.01)	0.0281	
	No Prior Hormonal Therapy	9/ 67 (13.4)	NE (NE, NE)	4/ 67 (6.0)	NE (NE, NE)	2.20 (0.68, 7.13)	0.1799	
	Age							0.4176
	<65 years	22/ 154 (14.3)	NE (NE, NE)	9/ 147 (6.1)	NE (NE, NE)	2.23 (1.03, 4.86)	0.0375	
	>=65 years	3/ 14 (21.4)	NE (5.6, NE)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	6.56 (0.68, 63.38)	0.0610	
	ECOG Performance Status							0.4424
	0	14/ 83 (16.9)	NE (NE, NE)	7/ 81 (8.6)	NE (NE, NE)	1.99 (0.80, 4.95)	0.1289	
	1/2	11/ 85 (12.9)	NE (NE, NE)	3/ 90 (3.3)	NE (NE, NE)	3.63 (1.01, 13.03)	0.0346	
	Bone-only disease at baseline							0.8773
	Yes	5/ 26 (19.2)	NE (NE, NE)	2/ 31 (6.5)	NE (NE, NE)	2.93 (0.57, 15.13)	0.1779	
	No	20/ 142 (14.1)	NE (NE, NE)	8/ 140 (5.7)	NE (NE, NE)	2.41 (1.06, 5.49)	0.0298	
	Number of disease sites							0.9013
	1	9/ 51 (17.6)	NE (NE, NE)	4/ 50 (8.0)	NE (NE, NE)	2.24 (0.69, 7.27)	0.1684	
	2	6/ 35 (17.1)	NE (NE, NE)	3/ 38 (7.9)	NE (NE, NE)	2.19 (0.55, 8.75)	0.2571	
	>=3	10/ 82 (12.2)	NE (NE, NE)	3/ 83 (3.6)	NE (NE, NE)	3.27 (0.90, 11.92)	0.0566	
	Measureable Disease							0.8569
	Yes	20/ 144 (13.9)	NE (NE, NE)	8/ 142 (5.6)	NE (NE, NE)	2.41 (1.06, 5.47)	0.0304	
	No	5/ 24 (20.8)	NE (NE, NE)	2/ 29 (6.9)	NE (NE, NE)	2.97 (0.58, 15.33)	0.1726	
	Prior Chemotherapy							0.5985
	Yes	17/ 125 (13.6)	NE (NE, NE)	8/ 129 (6.2)	NE (NE, NE)	2.22 (0.96, 5.16)	0.0557	
	No	8/ 43 (18.6)	NE (NE, NE)	2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	3.54 (0.75, 16.76)	0.0888	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5955
	Aromatase-Inhibitor	5/ 22 (22.7)	NE (43.2, NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	4.49 (0.52, 38.67)	0.1359	
	Anti-estrogen	10/ 79 (12.7)	NE (NE, NE)	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)	2.31 (0.79, 6.75)	0.1159	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations	Region/Ethnicity [Stratification]							0.9200
	Mainland Chinese	129/ 141 (91.5)	0.5 (0.5, 0.5)	104/ 144 (72.2)	3.8 (2.7, 6.6)	2.78 (2.13, 3.63)	<.0001	
	Other	17/ 27 (63.0)	5.5 (0.5, NE)	8/ 27 (29.6)	44.3 (10.2, NE)	3.08 (1.32, 7.19)	0.0070	
	Disease Site [Stratification]							0.5141
	Visceral	80/ 94 (85.1)	0.5 (0.5, 0.6)	62/ 96 (64.6)	5.5 (3.7, 10.2)	2.36 (1.69, 3.31)	<.0001	
	Non-Visceral	66/ 74 (89.2)	0.5 (0.5, 0.5)	50/ 75 (66.7)	6.5 (2.8, 13.9)	2.73 (1.87, 3.98)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4947
	De Novo Metastatic	32/ 34 (94.1)	0.5 (0.5, 0.5)	20/ 32 (62.5)	4.7 (1.0, NE)	3.08 (1.74, 5.46)	<.0001	
	<= 12 Months	43/ 55 (78.2)	0.5 (0.5, 0.6)	34/ 54 (63.0)	5.8 (1.9, 13.2)	2.56 (1.61, 4.06)	0.0001	
	> 12 Months	71/ 79 (89.9)	0.5 (0.5, 0.7)	58/ 85 (68.2)	5.6 (2.9, 13.9)	2.26 (1.59, 3.21)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8238
	Prior Hormonal Therapy	86/ 101 (85.1)	0.5 (0.5, 0.5)	70/ 104 (67.3)	5.8 (3.8, 10.4)	2.48 (1.80, 3.42)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	60/ 67 (89.6)	0.5 (0.5, 0.6)	42/ 67 (62.7)	3.8 (1.4, 12.0)	2.51 (1.68, 3.75)	<.0001	
	Age							0.0310
	<65 years	133/ 154 (86.4)	0.5 (0.5, 0.5)	98/ 147 (66.7)	4.6 (2.8, 8.3)	2.26 (1.73, 2.94)	<.0001	
	>=65 years	13/ 14 (92.9)	0.5 (0.5, 0.7)	14/ 24 (58.3)	18.8 (6.6, NE)	12.39 (4.30, 35.75)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.1877
	0	71/ 83 (85.5)	0.5 (0.5, 0.6)	54/ 81 (66.7)	8.3 (3.7, 12.0)	2.13 (1.49, 3.05)	<.0001	
	1/2	75/ 85 (88.2)	0.5 (0.5, 0.5)	58/ 90 (64.4)	4.6 (1.6, 9.2)	3.00 (2.10, 4.29)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.0897
	Yes	23/ 26 (88.5)	0.5 (0.5, 0.7)	16/ 31 (51.6)	21.6 (5.5, 35.4)	4.55 (2.29, 9.07)	<.0001	
	No	123/ 142 (86.6)	0.5 (0.5, 0.5)	96/ 140 (68.6)	4.6 (2.8, 8.5)	2.27 (1.74, 2.98)	<.0001	
	Number of disease sites							0.0808
	1	46/ 51 (90.2)	0.5 (0.5, 0.5)	31/ 50 (62.0)	9.2 (4.6, 20.4)	3.76 (2.33, 6.07)	<.0001	
	2	30/ 35 (85.7)	0.5 (0.5, 1.0)	29/ 38 (76.3)	4.6 (1.9, 8.6)	1.87 (1.11, 3.16)	0.0185	
	>=3	70/ 82 (85.4)	0.5 (0.5, 0.5)	52/ 83 (62.7)	3.8 (1.7, 10.2)	2.32 (1.61, 3.34)	<.0001	
	Measureable Disease							0.1762
	Yes	125/ 144 (86.8)	0.5 (0.5, 0.5)	96/ 142 (67.6)	4.6 (2.8, 8.5)	2.33 (1.78, 3.06)	<.0001	
	No	21/ 24 (87.5)	0.5 (0.5, 0.8)	16/ 29 (55.2)	10.4 (3.7, 35.4)	4.09 (2.04, 8.22)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.1080
	Yes	105/ 125 (84.0)	0.5 (0.5, 0.6)	87/ 129 (67.4)	5.5 (3.7, 8.6)	2.22 (1.66, 2.96)	<.0001	
	No	41/ 43 (95.3)	0.5 (0.5, 0.5)	25/ 42 (59.5)	8.3 (1.9, 18.8)	3.66 (2.19, 6.11)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7184
	Aromatase-Inhibitor	19/ 22 (86.4)	0.5 (0.5, 0.7)	13/ 20 (65.0)	7.6 (1.4, 20.4)	2.83 (1.35, 5.96)	0.0047	
	Anti-estrogen	67/ 79 (84.8)	0.5 (0.5, 0.6)	61/ 89 (68.5)	5.5 (3.7, 10.4)	2.36 (1.66, 3.37)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Blood creatinine increased	Region/Ethnicity [Stratification]							0.9944
	Mainland Chinese	8/ 141 (5.7)	NE (NE, NE)	2/ 144 (1.4)	NE (NE, NE)	3.27 (0.69, 15.45)	0.1140	
	Other	2/ 27 (7.4)	NE (42.9, NE)	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							
	Visceral	8/ 94 (8.5)		1/ 96 (1.0)				
	Non-Visceral	2/ 74 (2.7)		1/ 75 (1.3)				
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	3/ 34 (8.8)		1/ 32 (3.1)				
	<= 12 Months	0/ 55 (0.0)		0/ 54 (0.0)				
	> 12 Months	7/ 79 (8.9)		1/ 85 (1.2)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							
	Prior Hormonal Therapy	6/ 101 (5.9)		0/ 104 (0.0)				
	No Prior Hormonal Therapy	4/ 67 (6.0)		2/ 67 (3.0)				
	Age							
	<65 years	7/ 154 (4.5)		1/ 147 (0.7)				
	>=65 years	3/ 14 (21.4)		1/ 24 (4.2)				
	ECOG Performance Status							
	0	4/ 83 (4.8)		1/ 81 (1.2)				
	1/2	6/ 85 (7.1)		1/ 90 (1.1)				
	Bone-only disease at baseline							0.9996
	Yes	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	10/ 142 (7.0)	NE (NE, NE)	2/ 140 (1.4)	NE (NE, NE)	4.09 (0.89, 18.73)	0.0491	
	Number of disease sites							
	1	0/ 51 (0.0)		0/ 50 (0.0)				
	2	4/ 35 (11.4)		0/ 38 (0.0)				
	>=3	6/ 82 (7.3)		2/ 83 (2.4)				
	Measureable Disease							0.9996
	Yes	10/ 144 (6.9)	NE (NE, NE)	2/ 142 (1.4)	NE (NE, NE)	4.07 (0.89, 18.62)	0.0503	
	No	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							
	Yes	6/ 125 (4.8)		1/ 129 (0.8)				
	No	4/ 43 (9.3)		1/ 42 (2.4)				
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	2/ 22 (9.1)		0/ 20 (0.0)				
	Anti-estrogen	4/ 79 (5.1)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Haemoglobin decreased	Region/Ethnicity [Stratification]							0.9994
	Mainland Chinese	19/ 141 (13.5)	NE (NE, NE)	3/ 144 (2.1)	NE (NE, NE)	5.68 (1.68, 19.22)	0.0016	
	Other	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.3094
	Visceral	12/ 94 (12.8)	NE (NE, NE)	1/ 96 (1.0)	NE (NE, NE)	11.36 (1.48, 87.44)	0.0032	
	Non-Visceral	7/ 74 (9.5)	NE (NE, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (NE, NE)	2.98 (0.62, 14.39)	0.1534	
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	7/ 34 (20.6)		1/ 32 (3.1)				
	<= 12 Months	7/ 55 (12.7)		1/ 54 (1.9)				
	> 12 Months	5/ 79 (6.3)		1/ 85 (1.2)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.5243
	Prior Hormonal Therapy	10/ 101 (9.9)	NE (NE, NE)	1/ 104 (1.0)	NE (NE, NE)	8.97 (1.14, 70.27)	0.0115	
	No Prior Hormonal Therapy	9/ 67 (13.4)	NE (NE, NE)	2/ 67 (3.0)	NE (NE, NE)	3.65 (0.79, 16.94)	0.0773	
	Age							0.9995
	<65 years	19/ 154 (12.3)	NE (NE, NE)	3/ 147 (2.0)	NE (NE, NE)	5.03 (1.49, 17.05)	0.0039	
	>=65 years	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.5313
	0	10/ 83 (12.0)	NE (NE, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	8.80 (1.13, 68.80)	0.0123	
	1/2	9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)	2/ 90 (2.2)	NE (NE, NE)	4.20 (0.90, 19.49)	0.0469	
	Bone-only disease at baseline							0.9923
	Yes	3/ 26 (11.5)	NE (44.0, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	16/ 142 (11.3)	NE (NE, NE)	3/ 140 (2.1)	NE (NE, NE)	4.73 (1.38, 16.26)	0.0065	
	Number of disease sites							0.6145
	1	7/ 51 (13.7)	NE (44.0, NE)	0/ 50 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	1.12 (0.07, 17.96)	0.9347	
	>=3	11/ 82 (13.4)	NE (NE, NE)	2/ 83 (2.4)	NE (NE, NE)	4.76 (1.05, 21.54)	0.0256	
	Measureable Disease							0.9923
	Yes	16/ 144 (11.1)	NE (NE, NE)	3/ 142 (2.1)	NE (NE, NE)	4.70 (1.37, 16.14)	0.0068	
	No	3/ 24 (12.5)	NE (31.0, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9277
	Yes	11/ 125 (8.8)	NE (NE, NE)	2/ 129 (1.6)	NE (NE, NE)	5.29 (1.17, 23.91)	0.0154	
	No	8/ 43 (18.6)	NE (44.0, NE)	1/ 42 (2.4)	NE (NE, NE)	5.34 (0.66, 42.84)	0.0778	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	2/ 22 (9.1)		0/ 20 (0.0)				
	Anti-estrogen	8/ 79 (10.1)		1/ 89 (1.1)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Region/Ethnicity [Stratification]							0.9790
	Mainland Chinese	104/ 141 (73.8)	0.5 (0.5, 0.5)	19/ 144 (13.2)	NE (NE, NE)	10.43 (6.36, 17.08)	<.0001	
	Other	6/ 27 (22.2)	NE (27.7, NE)	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.7726
	Visceral	59/ 94 (62.8)	0.6 (0.5, 3.8)	9/ 96 (9.4)	NE (NE, NE)	10.28 (5.08, 20.79)	<.0001	
	Non-Visceral	51/ 74 (68.9)	0.5 (0.5, 0.7)	10/ 75 (13.3)	NE (NE, NE)	8.96 (4.53, 17.74)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.6344
	De Novo Metastatic	22/ 34 (64.7)	0.5 (0.5, 27.7)	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)	16.18 (3.79, 69.11)	<.0001	
	<= 12 Months	35/ 55 (63.6)	0.5 (0.5, 4.6)	7/ 54 (13.0)	NE (NE, NE)	8.46 (3.73, 19.17)	<.0001	
	> 12 Months	53/ 79 (67.1)	0.7 (0.5, 3.8)	10/ 85 (11.8)	NE (NE, NE)	9.01 (4.57, 17.77)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8343
	Prior Hormonal Therapy	70/ 101 (69.3)	0.5 (0.5, 0.7)	13/ 104 (12.5)	NE (NE, NE)	9.72 (5.35, 17.64)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	40/ 67 (59.7)	0.7 (0.5, 27.7)	6/ 67 (9.0)	NE (NE, NE)	9.88 (4.17, 23.37)	<.0001	
	Age							0.9737
	<65 years	100/ 154 (64.9)	0.5 (0.5, 0.7)	19/ 147 (12.9)	NE (NE, NE)	8.08 (4.94, 13.23)	<.0001	
	>=65 years	10/ 14 (71.4)	0.6 (0.5, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.1610
	0	50/ 83 (60.2)	0.5 (0.5, 27.7)	11/ 81 (13.6)	NE (NE, NE)	6.74 (3.50, 12.99)	<.0001	
	1/2	60/ 85 (70.6)	0.6 (0.5, 0.7)	8/ 90 (8.9)	NE (NE, NE)	14.08 (6.70, 29.59)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.7420
	Yes	20/ 26 (76.9)	0.5 (0.5, 4.6)	5/ 31 (16.1)	NE (NE, NE)	8.94 (3.32, 24.04)	<.0001	
	No	90/ 142 (63.4)	0.5 (0.5, 1.0)	14/ 140 (10.0)	NE (NE, NE)	10.05 (5.71, 17.70)	<.0001	
	Number of disease sites							0.2693
	1	39/ 51 (76.5)	0.5 (0.5, 0.6)	9/ 50 (18.0)	NE (NE, NE)	8.01 (3.85, 16.69)	<.0001	
	2	19/ 35 (54.3)	2.1 (0.5, NE)	5/ 38 (13.2)	NE (NE, NE)	5.85 (2.18, 15.72)	<.0001	
	>=3	52/ 82 (63.4)	0.5 (0.5, 3.8)	5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)	16.63 (6.62, 41.75)	<.0001	
	Measureable Disease							0.6586
	Yes	92/ 144 (63.9)	0.5 (0.5, 1.0)	14/ 142 (9.9)	NE (NE, NE)	10.33 (5.87, 18.17)	<.0001	
	No	18/ 24 (75.0)	0.5 (0.5, 8.4)	5/ 29 (17.2)	NE (NE, NE)	7.87 (2.90, 21.40)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.1579
	Yes	81/ 125 (64.8)	0.5 (0.5, 1.0)	17/ 129 (13.2)	NE (NE, NE)	8.04 (4.75, 13.61)	<.0001	
	No	29/ 43 (67.4)	0.5 (0.5, 5.7)	2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	22.56 (5.36, 94.88)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3526
	Aromatase-Inhibitor	16/ 22 (72.7)	0.6 (0.5, 12.2)	4/ 20 (20.0)	NE (8.5, NE)	6.49 (2.13, 19.76)	0.0002	
	Anti-estrogen	53/ 79 (67.1)	0.5 (0.5, 0.8)	10/ 89 (11.2)	NE (NE, NE)	10.31 (5.22, 20.35)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased	Region/Ethnicity [Stratification]							0.1104
	Mainland Chinese	68/ 141 (48.2)	30.8 (8.4, 46.3)	6/ 144 (4.2)	NE (NE, NE)	15.12 (6.56, 34.87)	<.0001	
	Other	2/ 27 (7.4)	NE (NE, NE)	1/ 27 (3.7)	NE (NE, NE)	1.78 (0.16, 19.65)	0.6344	
	Disease Site [Stratification]							0.7155
	Visceral	44/ 94 (46.8)	26.5 (11.5, NE)	5/ 96 (5.2)	NE (NE, NE)	11.49 (4.55, 29.01)	<.0001	
	Non-Visceral	26/ 74 (35.1)	NE (30.8, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (NE, NE)	15.32 (3.63, 64.57)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.5391
	De Novo Metastatic	13/ 34 (38.2)	NE (26.5, NE)	4/ 32 (12.5)	NE (33.6, NE)	3.18 (1.03, 9.80)	0.0345	
	<= 12 Months	22/ 55 (40.0)	46.3 (3.8, NE)	3/ 54 (5.6)	NE (NE, NE)	8.95 (2.68, 29.95)	<.0001	
	> 12 Months	35/ 79 (44.3)	30.8 (15.7, NE)	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.1246
	Prior Hormonal Therapy	41/ 101 (40.6)	46.2 (17.7, NE)	2/ 104 (1.9)	NE (NE, NE)	26.01 (6.29, 107.56)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	29/ 67 (43.3)	42.4 (23.4, NE)	5/ 67 (7.5)	NE (NE, NE)	6.73 (2.60, 17.41)	<.0001	
	Age							0.6817
	<65 years	63/ 154 (40.9)	46.2 (26.5, NE)	6/ 147 (4.1)	NE (NE, NE)	11.91 (5.15, 27.52)	<.0001	
	>=65 years	7/ 14 (50.0)	NE (0.5, NE)	1/ 24 (4.2)	NE (33.6, NE)	17.16 (2.09, 140.73)	0.0004	
	ECOG Performance Status							0.9318
	0	26/ 83 (31.3)	NE (34.1, NE)	2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)	14.02 (3.33, 59.09)	<.0001	
	1/2	44/ 85 (51.8)	25.1 (0.7, NE)	5/ 90 (5.6)	NE (NE, NE)	12.90 (5.11, 32.57)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9871
	Yes	8/ 26 (30.8)	NE (23.4, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	62/ 142 (43.7)	42.4 (17.7, NE)	7/ 140 (5.0)	NE (NE, NE)	11.05 (5.05, 24.15)	<.0001	
	Number of disease sites							0.5086
	1	20/ 51 (39.2)	46.3 (23.4, NE)	1/ 50 (2.0)	NE (NE, NE)	22.50 (3.02, 167.73)	<.0001	
	2	16/ 35 (45.7)	42.4 (0.7, NE)	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	22.64 (3.00, 171.02)	<.0001	
	>=3	34/ 82 (41.5)	46.2 (15.7, NE)	5/ 83 (6.0)	NE (NE, NE)	8.40 (3.28, 21.49)	<.0001	
	Measureable Disease							0.9809
	Yes	63/ 144 (43.8)	42.4 (25.1, NE)	7/ 142 (4.9)	NE (NE, NE)	11.11 (5.08, 24.26)	<.0001	
	No	7/ 24 (29.2)	NE (23.4, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.0711
	Yes	52/ 125 (41.6)	46.2 (23.4, NE)	3/ 129 (2.3)	NE (NE, NE)	22.23 (6.94, 71.17)	<.0001	
	No	18/ 43 (41.9)	42.4 (11.5, NE)	4/ 42 (9.5)	NE (33.6, NE)	4.87 (1.65, 14.43)	0.0016	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9905
	Aromatase-Inhibitor	9/ 22 (40.9)	30.8 (0.7, NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	33/ 79 (41.8)	46.2 (3.8, NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)	23.44 (5.62, 97.73)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Red blood cell count decreased	Region/Ethnicity [Stratification]							0.9996
	Mainland Chinese	10/ 141 (7.1)	NE (NE, NE)	2/ 144 (1.4)	NE (NE, NE)	4.69 (1.03, 21.41)	0.0282	
	Other	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							
	Visceral	5/ 94 (5.3)		1/ 96 (1.0)				
	Non-Visceral	5/ 74 (6.8)		1/ 75 (1.3)				
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	2/ 34 (5.9)		0/ 32 (0.0)				
	<= 12 Months	2/ 55 (3.6)		1/ 54 (1.9)				
	> 12 Months	6/ 79 (7.6)		1/ 85 (1.2)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							
	Prior Hormonal Therapy	7/ 101 (6.9)		2/ 104 (1.9)				
	No Prior Hormonal Therapy	3/ 67 (4.5)		0/ 67 (0.0)				
	Age							0.9930
	<65 years	8/ 154 (5.2)	NE (NE, NE)	2/ 147 (1.4)	NE (NE, NE)	3.25 (0.69, 15.33)	0.1156	
	>=65 years	2/ 14 (14.3)	NE (4.8, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							
	0	5/ 83 (6.0)		0/ 81 (0.0)				
	1/2	5/ 85 (5.9)		2/ 90 (2.2)				
	Bone-only disease at baseline							0.9944
	Yes	1/ 26 (3.8)	NE (33.0, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	9/ 142 (6.3)	NE (NE, NE)	2/ 140 (1.4)	NE (NE, NE)	4.14 (0.89, 19.17)	0.0488	
	Number of disease sites							
	1	2/ 51 (3.9)		0/ 50 (0.0)				
	2	1/ 35 (2.9)		1/ 38 (2.6)				
	>=3	7/ 82 (8.5)		1/ 83 (1.2)				
	Measureable Disease							0.9944
	Yes	9/ 144 (6.3)	NE (NE, NE)	2/ 142 (1.4)	NE (NE, NE)	4.13 (0.89, 19.12)	0.0493	
	No	1/ 24 (4.2)	NE (33.0, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							
	Yes	6/ 125 (4.8)		2/ 129 (1.6)				
	No	4/ 43 (9.3)		0/ 42 (0.0)				
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	2/ 22 (9.1)		0/ 20 (0.0)				
	Anti-estrogen	4/ 79 (5.1)		2/ 89 (2.2)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Region/Ethnicity [Stratification]							0.9801
	Mainland Chinese	100/ 141 (70.9)	0.5 (0.5, 0.6)	15/ 144 (10.4)	NE (NE, NE)	12.05 (6.98, 20.82)	<.0001	
	Other	6/ 27 (22.2)	NE (NE, NE)	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.4266
	Visceral	55/ 94 (58.5)	0.7 (0.5, 13.3)	9/ 96 (9.4)	NE (NE, NE)	9.36 (4.62, 18.99)	<.0001	
	Non-Visceral	51/ 74 (68.9)	0.5 (0.5, 1.0)	6/ 75 (8.0)	NE (NE, NE)	14.56 (6.23, 34.06)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.6548
	De Novo Metastatic	22/ 34 (64.7)	0.5 (0.5, NE)	2/ 32 (6.3)	NE (NE, NE)	16.80 (3.93, 71.80)	<.0001	
	<= 12 Months	34/ 55 (61.8)	0.5 (0.5, NE)	4/ 54 (7.4)	NE (NE, NE)	13.60 (4.80, 38.52)	<.0001	
	> 12 Months	50/ 79 (63.3)	0.7 (0.5, 8.6)	9/ 85 (10.6)	NE (NE, NE)	9.09 (4.46, 18.53)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.3643
	Prior Hormonal Therapy	67/ 101 (66.3)	0.5 (0.5, 1.0)	8/ 104 (7.7)	NE (NE, NE)	14.02 (6.71, 29.28)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	39/ 67 (58.2)	0.7 (0.5, NE)	7/ 67 (10.4)	NE (NE, NE)	8.50 (3.79, 19.06)	<.0001	
	Age							0.2965
	<65 years	95/ 154 (61.7)	0.6 (0.5, 3.7)	14/ 147 (9.5)	NE (NE, NE)	10.01 (5.70, 17.58)	<.0001	
	>=65 years	11/ 14 (78.6)	0.6 (0.5, 5.7)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	40.05 (5.04, 318.15)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.4840
	0	45/ 83 (54.2)	0.7 (0.5, NE)	7/ 81 (8.6)	NE (NE, NE)	9.17 (4.13, 20.37)	<.0001	
	1/2	61/ 85 (71.8)	0.5 (0.5, 0.9)	8/ 90 (8.9)	NE (NE, NE)	14.09 (6.71, 29.57)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.6090
	Yes	18/ 26 (69.2)	0.5 (0.5, 13.9)	4/ 31 (12.9)	NE (22.6, NE)	8.92 (3.00, 26.53)	<.0001	
	No	88/ 142 (62.0)	0.6 (0.5, 3.7)	11/ 140 (7.9)	NE (NE, NE)	12.30 (6.56, 23.07)	<.0001	
	Number of disease sites							0.8095
	1	37/ 51 (72.5)	0.5 (0.5, 0.7)	7/ 50 (14.0)	NE (NE, NE)	9.33 (4.13, 21.06)	<.0001	
	2	19/ 35 (54.3)	1.0 (0.5, NE)	2/ 38 (5.3)	NE (NE, NE)	14.47 (3.36, 62.34)	<.0001	
	>=3	50/ 82 (61.0)	0.7 (0.5, 12.2)	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)	12.92 (5.52, 30.20)	<.0001	
	Measureable Disease							0.6463
	Yes	89/ 144 (61.8)	0.6 (0.5, 3.7)	11/ 142 (7.7)	NE (NE, NE)	12.40 (6.61, 23.25)	<.0001	
	No	17/ 24 (70.8)	0.5 (0.5, 13.9)	4/ 29 (13.8)	NE (22.6, NE)	8.79 (2.94, 26.33)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.3090
	Yes	78/ 125 (62.4)	0.6 (0.5, 3.7)	13/ 129 (10.1)	NE (NE, NE)	9.76 (5.41, 17.60)	<.0001	
	No	28/ 43 (65.1)	0.5 (0.5, 12.2)	2/ 42 (4.8)	NE (NE, NE)	21.62 (5.13, 91.05)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.0526
	Aromatase-Inhibitor	15/ 22 (68.2)	0.6 (0.5, NE)	4/ 20 (20.0)	NE (8.5, NE)	4.88 (1.60, 14.84)	0.0018	
	Anti-estrogen	51/ 79 (64.6)	0.5 (0.5, 3.8)	5/ 89 (5.6)	NE (NE, NE)	18.64 (7.42, 46.86)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain	Region/Ethnicity [Stratification]							
	Mainland Chinese	5/ 141 (3.5)		0/ 144 (0.0)				
	Other	5/ 27 (18.5)		2/ 27 (7.4)				
	Disease Site [Stratification]							
	Visceral	5/ 94 (5.3)		1/ 96 (1.0)				
	Non-Visceral	5/ 74 (6.8)		1/ 75 (1.3)				
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	3/ 34 (8.8)		1/ 32 (3.1)				
	<= 12 Months	3/ 55 (5.5)		1/ 54 (1.9)				
	> 12 Months	4/ 79 (5.1)		0/ 85 (0.0)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							
	Prior Hormonal Therapy	7/ 101 (6.9)		1/ 104 (1.0)				
	No Prior Hormonal Therapy	3/ 67 (4.5)		1/ 67 (1.5)				
	Age							0.9997
	<65 years	10/ 154 (6.5)	NE (NE, NE)	2/ 147 (1.4)	NE (NE, NE)	4.40 (0.96, 20.14)	0.0366	
	>=65 years	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							
	0	8/ 83 (9.6)		1/ 81 (1.2)				
	1/2	2/ 85 (2.4)		1/ 90 (1.1)				
	Bone-only disease at baseline							0.9940
	Yes	2/ 26 (7.7)	NE (37.7, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	8/ 142 (5.6)	NE (NE, NE)	2/ 140 (1.4)	NE (NE, NE)	3.84 (0.81, 18.07)	0.0672	
	Number of disease sites							
	1	2/ 51 (3.9)		1/ 50 (2.0)				
	2	4/ 35 (11.4)		0/ 38 (0.0)				
	>=3	4/ 82 (4.9)		1/ 83 (1.2)				
	Measureable Disease							0.9944
	Yes	9/ 144 (6.3)	NE (NE, NE)	2/ 142 (1.4)	NE (NE, NE)	4.23 (0.91, 19.62)	0.0446	
	No	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							
	Yes	7/ 125 (5.6)		1/ 129 (0.8)				
	No	3/ 43 (7.0)		1/ 42 (2.4)				
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	4/ 22 (18.2)		0/ 20 (0.0)				
	Anti-estrogen	3/ 79 (3.8)		1/ 89 (1.1)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

- NO OBSERVATIONS FOR THIS REPORT -

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Region/Ethnicity [Stratification]							0.8721
	Mainland Chinese	49/ 141 (34.8)	NE (30.8, NE)	2/ 144 (1.4)	NE (NE, NE)	28.48 (6.92, 117.16)	<.0001	
	Other	22/ 27 (81.5)	1.0 (0.5, 6.5)	1/ 27 (3.7)	NE (NE, NE)	38.32 (5.14, 285.48)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.4211
	Visceral	40/ 94 (42.6)	41.6 (16.8, NE)	1/ 96 (1.0)	NE (NE, NE)	50.54 (6.95, 367.62)	<.0001	
	Non-Visceral	31/ 74 (41.9)	30.8 (21.4, NE)	2/ 75 (2.7)	NE (NE, NE)	18.88 (4.52, 78.89)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9942
	De Novo Metastatic	18/ 34 (52.9)	33.2 (4.6, NE)	0/ 32 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	21/ 55 (38.2)	NE (3.3, NE)	1/ 54 (1.9)	NE (NE, NE)	25.37 (3.41, 188.76)	<.0001	
	> 12 Months	32/ 79 (40.5)	30.8 (20.3, NE)	2/ 85 (2.4)	NE (NE, NE)	21.32 (5.11, 88.99)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.7315
	Prior Hormonal Therapy	40/ 101 (39.6)	NE (23.3, NE)	2/ 104 (1.9)	NE (NE, NE)	25.18 (6.08, 104.23)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	31/ 67 (46.3)	33.2 (11.1, NE)	1/ 67 (1.5)	NE (NE, NE)	38.15 (5.21, 279.57)	<.0001	
	Age							0.3775
	<65 years	65/ 154 (42.2)	33.2 (21.4, NE)	2/ 147 (1.4)	NE (NE, NE)	37.72 (9.23, 154.08)	<.0001	
	>=65 years	6/ 14 (42.9)	51.8 (0.8, NE)	1/ 24 (4.2)	NE (NE, NE)	12.55 (1.50, 104.61)	0.0027	
	ECOG Performance Status							0.5149
	0	38/ 83 (45.8)	33.2 (16.5, NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE, NE)	47.26 (6.49, 344.28)	<.0001	
	1/2	33/ 85 (38.8)	51.8 (21.4, NE)	2/ 90 (2.2)	NE (NE, NE)	20.35 (4.88, 84.83)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.3589
	Yes	9/ 26 (34.6)	NE (23.4, NE)	1/ 31 (3.2)	NE (NE, NE)	10.82 (1.37, 85.62)	0.0050	
	No	62/ 142 (43.7)	41.6 (16.8, NE)	2/ 140 (1.4)	NE (NE, NE)	38.11 (9.32, 155.86)	<.0001	
	Number of disease sites							0.7760
	1	15/ 51 (29.4)	NE (29.7, NE)	1/ 50 (2.0)	NE (NE, NE)	16.03 (2.12, 121.34)	0.0003	
	2	19/ 35 (54.3)	21.4 (2.7, NE)	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	28.70 (3.83, 214.75)	<.0001	
	>=3	37/ 82 (45.1)	51.8 (2.8, NE)	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)	46.56 (6.39, 339.41)	<.0001	
	Measureable Disease							0.3871
	Yes	62/ 144 (43.1)	41.6 (20.3, NE)	2/ 142 (1.4)	NE (NE, NE)	37.86 (9.26, 154.84)	<.0001	
	No	9/ 24 (37.5)	NE (23.3, NE)	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)	11.79 (1.49, 93.14)	0.0030	
	Prior Chemotherapy							0.9858
	Yes	51/ 125 (40.8)	30.8 (20.3, NE)	3/ 129 (2.3)	NE (NE, NE)	21.99 (6.86, 70.47)	<.0001	
	No	20/ 43 (46.5)	41.6 (6.5, NE)	0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9910
	Aromatase-Inhibitor	8/ 22 (36.4)	NE (3.3, NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	32/ 79 (40.5)	NE (16.8, NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE, NE)	23.01 (5.51, 96.08)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions	Region/Ethnicity [Stratification]							
	Mainland Chinese	8/ 141 (5.7)		1/ 144 (0.7)				
	Other	1/ 27 (3.7)		1/ 27 (3.7)				
	Disease Site [Stratification]							
	Visceral	6/ 94 (6.4)		1/ 96 (1.0)				
	Non-Visceral	3/ 74 (4.1)		1/ 75 (1.3)				
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	0/ 34 (0.0)		0/ 32 (0.0)				
	<= 12 Months	6/ 55 (10.9)		1/ 54 (1.9)				
	> 12 Months	3/ 79 (3.8)		1/ 85 (1.2)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							
	Prior Hormonal Therapy	5/ 101 (5.0)		2/ 104 (1.9)				
	No Prior Hormonal Therapy	4/ 67 (6.0)		0/ 67 (0.0)				
	Age							0.9997
	<65 years	9/ 154 (5.8)	NE (NE, NE)	2/ 147 (1.4)	NE (NE, NE)	4.16 (0.90, 19.28)	0.0479	
	>=65 years	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							
	0	4/ 83 (4.8)		0/ 81 (0.0)				
	1/2	5/ 85 (5.9)		2/ 90 (2.2)				
	Bone-only disease at baseline							0.9996
	Yes	0/ 26 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	9/ 142 (6.3)	NE (NE, NE)	2/ 140 (1.4)	NE (NE, NE)	4.33 (0.93, 20.08)	0.0408	
	Number of disease sites							
	1	1/ 51 (2.0)		0/ 50 (0.0)				
	2	1/ 35 (2.9)		1/ 38 (2.6)				
	>=3	7/ 82 (8.5)		1/ 83 (1.2)				
	Measureable Disease							0.9996
	Yes	9/ 144 (6.3)	NE (NE, NE)	2/ 142 (1.4)	NE (NE, NE)	4.33 (0.93, 20.06)	0.0410	
	No	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9996
	Yes	9/ 125 (7.2)	NE (NE, NE)	2/ 129 (1.6)	NE (NE, NE)	4.62 (1.00, 21.38)	0.0314	
	No	0/ 43 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	2/ 22 (9.1)		0/ 20 (0.0)				
	Anti-estrogen	3/ 79 (3.8)		2/ 89 (2.2)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations	Region/Ethnicity [Stratification]							0.8659
	Mainland Chinese	98/ 141 (69.5)	0.8 (0.7, 5.6)	12/ 144 (8.3)	NE (NE, NE)	13.49 (7.39, 24.62)	<.0001	
	Other	10/ 27 (37.0)	NE (1.0, NE)	1/ 27 (3.7)	NE (NE, NE)	11.87 (1.52, 92.80)	0.0028	
	Disease Site [Stratification]							0.4547
	Visceral	57/ 94 (60.6)	2.8 (0.7, 24.2)	8/ 96 (8.3)	NE (NE, NE)	10.42 (4.97, 21.88)	<.0001	
	Non-Visceral	51/ 74 (68.9)	0.9 (0.7, 16.9)	5/ 75 (6.7)	NE (NE, NE)	16.59 (6.60, 41.68)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.7020
	De Novo Metastatic	22/ 34 (64.7)	0.7 (0.5, NE)	4/ 32 (12.5)	NE (NE, NE)	8.47 (2.90, 24.72)	<.0001	
	<= 12 Months	34/ 55 (61.8)	1.0 (0.6, 21.0)	3/ 54 (5.6)	NE (41.6, NE)	17.51 (5.36, 57.23)	<.0001	
	> 12 Months	52/ 79 (65.8)	5.6 (0.7, 23.4)	6/ 85 (7.1)	NE (NE, NE)	13.28 (5.69, 30.96)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.7571
	Prior Hormonal Therapy	69/ 101 (68.3)	0.9 (0.7, 16.9)	9/ 104 (8.7)	NE (NE, NE)	12.50 (6.22, 25.10)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	39/ 67 (58.2)	5.6 (0.7, 40.3)	4/ 67 (6.0)	NE (NE, NE)	14.04 (5.01, 39.35)	<.0001	
	Age							0.8304
	<65 years	99/ 154 (64.3)	1.2 (0.7, 17.1)	11/ 147 (7.5)	NE (NE, NE)	12.67 (6.79, 23.65)	<.0001	
	>=65 years	9/ 14 (64.3)	0.7 (0.5, NE)	2/ 24 (8.3)	NE (NE, NE)	13.40 (2.84, 63.27)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.6222
	0	52/ 83 (62.7)	1.0 (0.7, 23.4)	5/ 81 (6.2)	NE (NE, NE)	14.95 (5.96, 37.49)	<.0001	
	1/2	56/ 85 (65.9)	1.0 (0.7, 17.0)	8/ 90 (8.9)	NE (NE, NE)	11.51 (5.48, 24.21)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.3654
	Yes	18/ 26 (69.2)	5.6 (0.7, 23.0)	1/ 31 (3.2)	NE (NE, NE)	29.77 (3.97, 223.41)	<.0001	
	No	90/ 142 (63.4)	1.0 (0.7, 17.0)	12/ 140 (8.6)	NE (NE, NE)	11.32 (6.19, 20.72)	<.0001	
	Number of disease sites							0.4024
	1	38/ 51 (74.5)	0.7 (0.7, 16.9)	3/ 50 (6.0)	NE (41.6, NE)	20.75 (6.38, 67.50)	<.0001	
	2	18/ 35 (51.4)	21.4 (0.7, NE)	4/ 38 (10.5)	NE (NE, NE)	6.70 (2.26, 19.85)	<.0001	
	>=3	52/ 82 (63.4)	1.0 (0.7, 17.8)	6/ 83 (7.2)	NE (NE, NE)	13.02 (5.58, 30.39)	<.0001	
	Measureable Disease							0.4222
	Yes	92/ 144 (63.9)	1.0 (0.7, 17.0)	12/ 142 (8.5)	NE (NE, NE)	11.62 (6.36, 21.25)	<.0001	
	No	16/ 24 (66.7)	16.9 (0.7, 23.4)	1/ 29 (3.4)	NE (NE, NE)	26.04 (3.45, 196.71)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.8083
	Yes	80/ 125 (64.0)	2.8 (0.7, 17.8)	9/ 129 (7.0)	NE (NE, NE)	13.70 (6.87, 27.33)	<.0001	
	No	28/ 43 (65.1)	0.7 (0.5, 21.4)	4/ 42 (9.5)	NE (NE, NE)	10.83 (3.78, 31.02)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6457
	Aromatase-Inhibitor	14/ 22 (63.6)	1.2 (0.6, NE)	2/ 20 (10.0)	NE (20.4, NE)	9.62 (2.18, 42.56)	0.0003	
	Anti-estrogen	54/ 79 (68.4)	0.9 (0.7, 16.9)	7/ 89 (7.9)	NE (NE, NE)	13.93 (6.32, 30.73)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Region/Ethnicity [Stratification]							0.9864
	Mainland Chinese	85/ 141 (60.3)	0.9 (0.7, 17.8)	2/ 144 (1.4)	NE (NE, NE)	63.52 (15.62, 258.27)	<.0001	
	Other	4/ 27 (14.8)	NE (NE, NE)	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.9800
	Visceral	46/ 94 (48.9)	28.8 (0.8, NE)	2/ 96 (2.1)	NE (NE, NE)	31.06 (7.53, 128.04)	<.0001	
	Non-Visceral	43/ 74 (58.1)	1.6 (0.7, NE)	0/ 75 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9665
	De Novo Metastatic	19/ 34 (55.9)	0.8 (0.5, NE)	0/ 32 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	29/ 55 (52.7)	16.9 (0.7, NE)	1/ 54 (1.9)	NE (NE, NE)	39.87 (5.42, 293.08)	<.0001	
	> 12 Months	41/ 79 (51.9)	17.8 (0.8, NE)	1/ 85 (1.2)	NE (NE, NE)	58.43 (8.03, 424.91)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9814
	Prior Hormonal Therapy	56/ 101 (55.4)	15.8 (0.7, 28.8)	2/ 104 (1.9)	NE (NE, NE)	39.86 (9.72, 163.45)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	33/ 67 (49.3)	31.4 (0.7, NE)	0/ 67 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Age							0.9828
	<65 years	81/ 154 (52.6)	16.9 (0.8, NE)	2/ 147 (1.4)	NE (NE, NE)	52.11 (12.81, 212.00)	<.0001	
	>=65 years	8/ 14 (57.1)	11.5 (0.5, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.9793
	0	42/ 83 (50.6)	23.0 (0.7, NE)	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	1/2	47/ 85 (55.3)	15.8 (0.7, 28.8)	2/ 90 (2.2)	NE (NE, NE)	34.33 (8.33, 141.47)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9810
	Yes	15/ 26 (57.7)	16.9 (0.7, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	74/ 142 (52.1)	17.8 (0.7, NE)	2/ 140 (1.4)	NE (NE, NE)	49.87 (12.24, 203.26)	<.0001	
	Number of disease sites							0.7744
	1	32/ 51 (62.7)	0.9 (0.7, 23.0)	0/ 50 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	15/ 35 (42.9)	31.4 (0.9, NE)	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	20.27 (2.67, 153.57)	<.0001	
	>=3	42/ 82 (51.2)	15.8 (0.7, NE)	1/ 83 (1.2)	NE (NE, NE)	57.93 (7.97, 421.12)	<.0001	
	Measureable Disease							0.9816
	Yes	76/ 144 (52.8)	15.8 (0.7, NE)	2/ 142 (1.4)	NE (NE, NE)	51.51 (12.65, 209.85)	<.0001	
	No	13/ 24 (54.2)	17.1 (0.7, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9854
	Yes	64/ 125 (51.2)	17.1 (0.9, NE)	2/ 129 (1.6)	NE (NE, NE)	44.93 (10.99, 183.66)	<.0001	
	No	25/ 43 (58.1)	0.9 (0.5, NE)	0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3351
	Aromatase-Inhibitor	13/ 22 (59.1)	9.8 (0.6, NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE, NE)	17.28 (2.25, 132.57)	0.0002	
	Anti-estrogen	42/ 79 (53.2)	15.8 (0.7, NE)	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)	64.20 (8.83, 466.70)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased	Region/Ethnicity [Stratification]							
	Mainland Chinese	8/ 141 (5.7)		1/ 144 (0.7)				
	Other	1/ 27 (3.7)		0/ 27 (0.0)				
	Disease Site [Stratification]							
	Visceral	6/ 94 (6.4)		1/ 96 (1.0)				
	Non-Visceral	3/ 74 (4.1)		0/ 75 (0.0)				
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	3/ 34 (8.8)		1/ 32 (3.1)				
	<= 12 Months	4/ 55 (7.3)		0/ 54 (0.0)				
	> 12 Months	2/ 79 (2.5)		0/ 85 (0.0)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							
	Prior Hormonal Therapy	4/ 101 (4.0)		0/ 104 (0.0)				
	No Prior Hormonal Therapy	5/ 67 (7.5)		1/ 67 (1.5)				
	Age							
	<65 years	6/ 154 (3.9)		1/ 147 (0.7)				
	>=65 years	3/ 14 (21.4)		0/ 24 (0.0)				
	ECOG Performance Status							
	0	3/ 83 (3.6)		0/ 81 (0.0)				
	1/2	6/ 85 (7.1)		1/ 90 (1.1)				
	Bone-only disease at baseline							
	Yes	1/ 26 (3.8)		0/ 31 (0.0)				
	No	8/ 142 (5.6)		1/ 140 (0.7)				
	Number of disease sites							
	1	5/ 51 (9.8)		0/ 50 (0.0)				
	2	0/ 35 (0.0)		0/ 38 (0.0)				
	>=3	4/ 82 (4.9)		1/ 83 (1.2)				
	Measureable Disease							
	Yes	8/ 144 (5.6)		1/ 142 (0.7)				
	No	1/ 24 (4.2)		0/ 29 (0.0)				
	Prior Chemotherapy							
	Yes	5/ 125 (4.0)		0/ 129 (0.0)				
	No	4/ 43 (9.3)		1/ 42 (2.4)				
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	0/ 22 (0.0)		0/ 20 (0.0)				
	Anti-estrogen	4/ 79 (5.1)		0/ 89 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

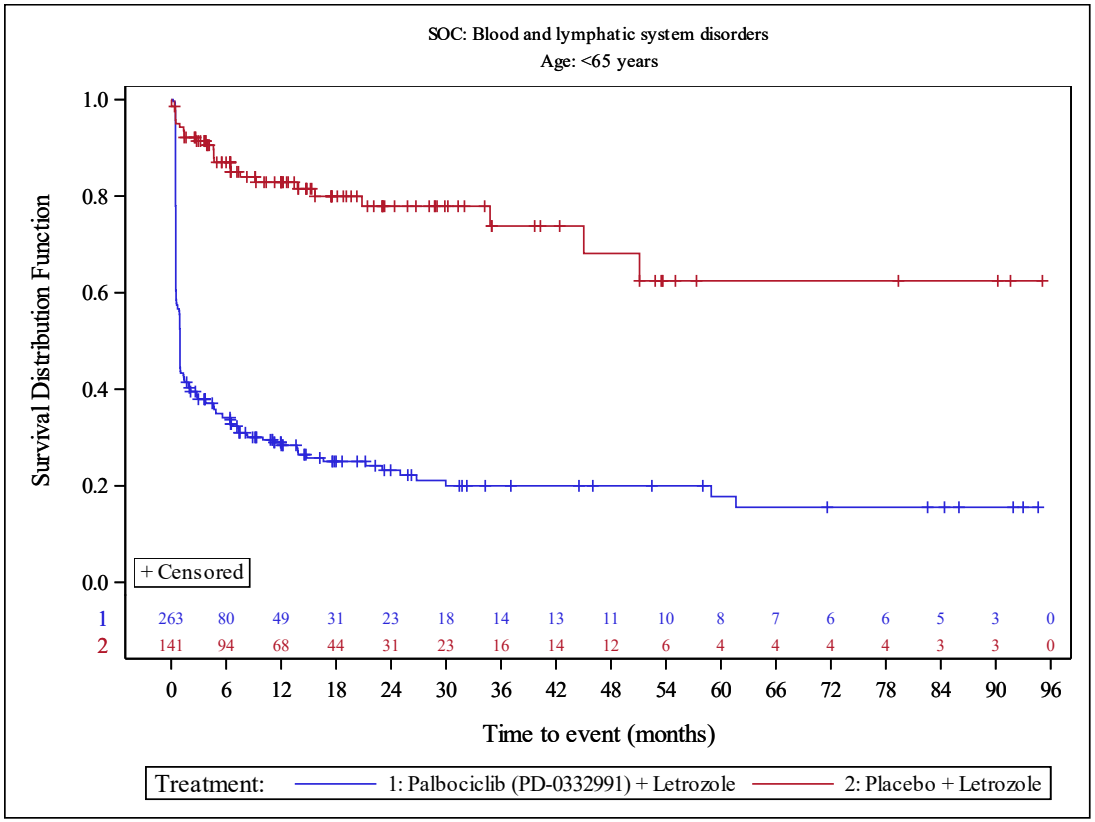
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=168) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=168) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=171) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=171) Median (95% CI)[1]	Unstratified analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Unstratified analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Region/Ethnicity [Stratification]							0.9886
	Mainland Chinese	40/ 141 (28.4)	NE (50.0, NE)	1/ 144 (0.7)	NE (NE, NE)	43.98 (6.05, 319.88)	<.0001	
	Other	4/ 27 (14.8)	NE (40.3, NE)	0/ 27 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.9856
	Visceral	23/ 94 (24.5)	NE (NE, NE)	1/ 96 (1.0)	NE (NE, NE)	24.73 (3.34, 183.22)	<.0001	
	Non-Visceral	21/ 74 (28.4)	NE (32.0, NE)	0/ 75 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9999
	De Novo Metastatic	11/ 34 (32.4)	NE (32.0, NE)	0/ 32 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	18/ 55 (32.7)	50.0 (16.9, NE)	1/ 54 (1.9)	NE (NE, NE)	19.71 (2.63, 147.80)	<.0001	
	> 12 Months	15/ 79 (19.0)	NE (40.3, NE)	0/ 85 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9865
	Prior Hormonal Therapy	27/ 101 (26.7)	NE (50.0, NE)	1/ 104 (1.0)	NE (NE, NE)	29.05 (3.94, 213.96)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	17/ 67 (25.4)	NE (40.3, NE)	0/ 67 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Age							0.9875
	<65 years	41/ 154 (26.6)	NE (50.0, NE)	1/ 147 (0.7)	NE (NE, NE)	40.60 (5.58, 295.17)	<.0001	
	>=65 years	3/ 14 (21.4)	NE (11.1, NE)	0/ 24 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.9863
	0	17/ 83 (20.5)	NE (NE, NE)	0/ 81 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	1/2	27/ 85 (31.8)	NE (32.0, NE)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	30.54 (4.15, 224.83)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9868
	Yes	6/ 26 (23.1)	NE (23.4, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	38/ 142 (26.8)	NE (50.0, NE)	1/ 140 (0.7)	NE (NE, NE)	40.18 (5.52, 292.66)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9999
	1	15/ 51 (29.4)	NE (50.0, NE)	0/ 50 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	10/ 35 (28.6)	NE (33.4, NE)	1/ 38 (2.6)	NE (NE, NE)	12.40 (1.59, 96.95)	0.0021	
	>=3	19/ 82 (23.2)	NE (40.3, NE)	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Measureable Disease							0.9869
	Yes	38/ 144 (26.4)	NE (50.0, NE)	1/ 142 (0.7)	NE (NE, NE)	39.77 (5.46, 289.67)	<.0001	
	No	6/ 24 (25.0)	NE (23.4, NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9894
	Yes	32/ 125 (25.6)	NE (50.0, NE)	1/ 129 (0.8)	NE (NE, NE)	34.39 (4.70, 251.75)	<.0001	
	No	12/ 43 (27.9)	NE (32.0, NE)	0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9932
	Aromatase-Inhibitor	4/ 22 (18.2)	NE (33.4, NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	23/ 79 (29.1)	NE (50.0, NE)	1/ 89 (1.1)	NE (NE, NE)	28.46 (3.84, 210.88)	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

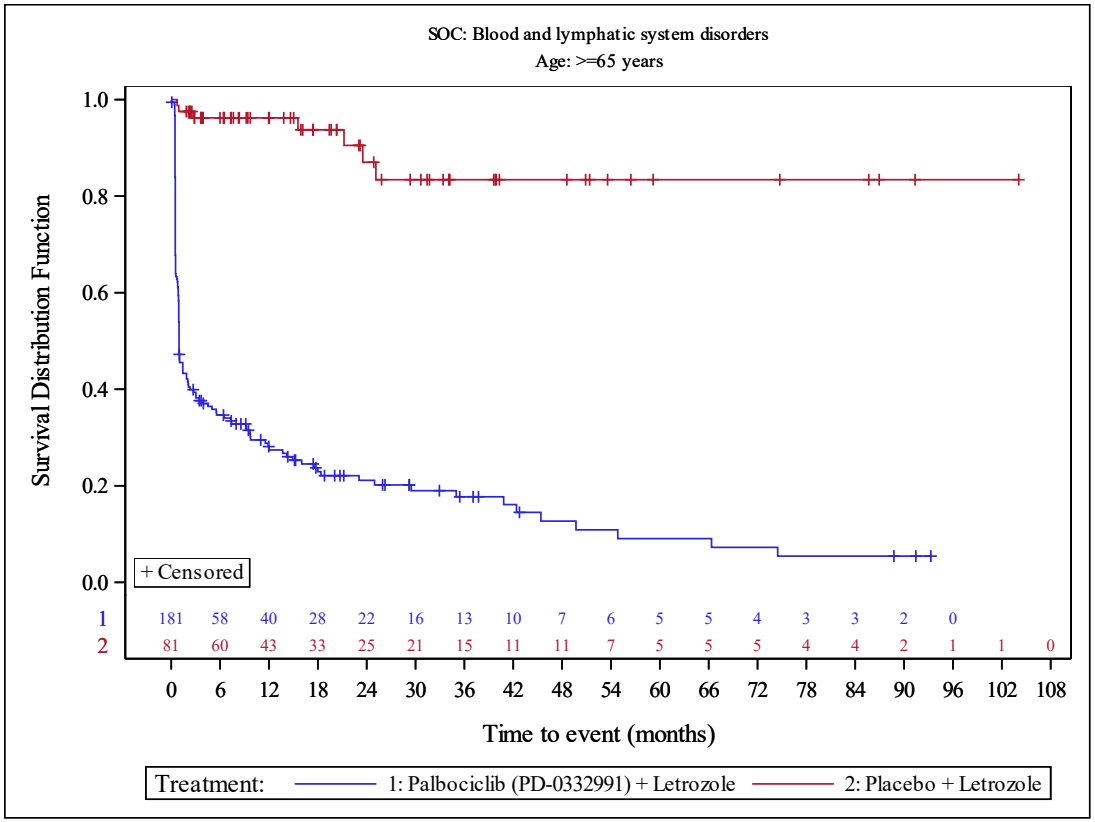
Anhang 4-G 1.17.19: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-2

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



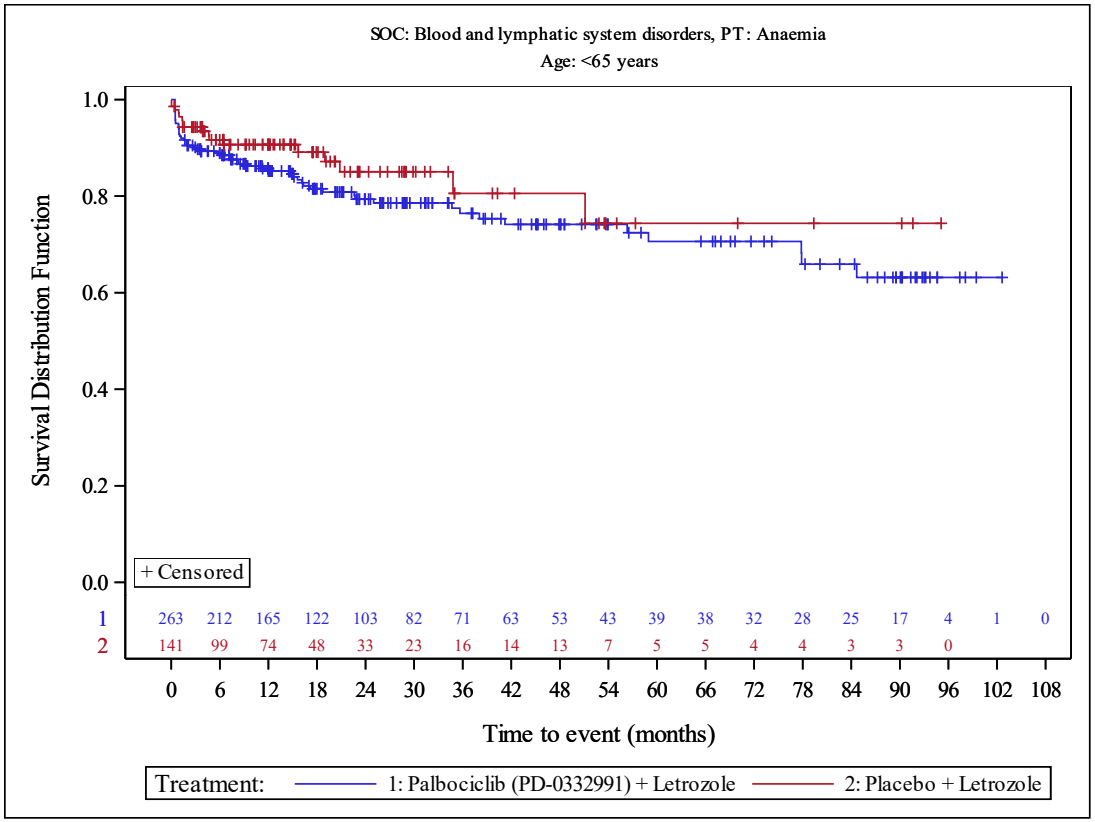
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



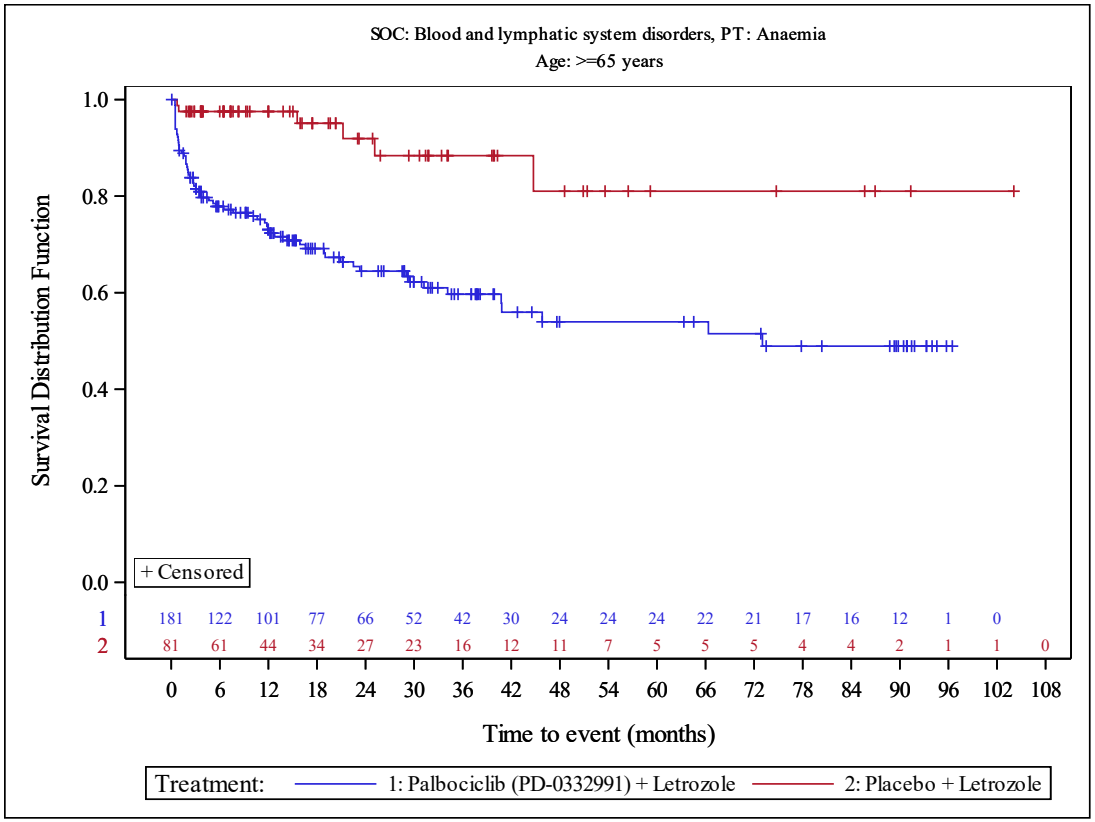
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



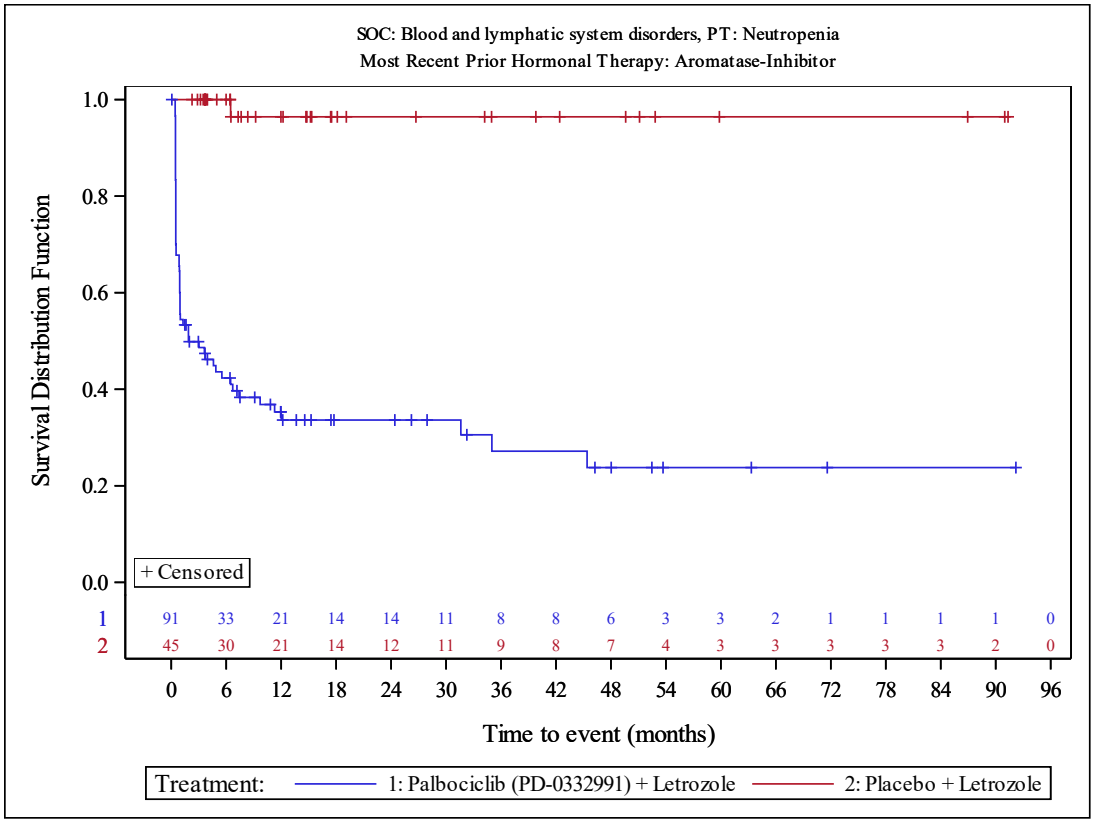
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



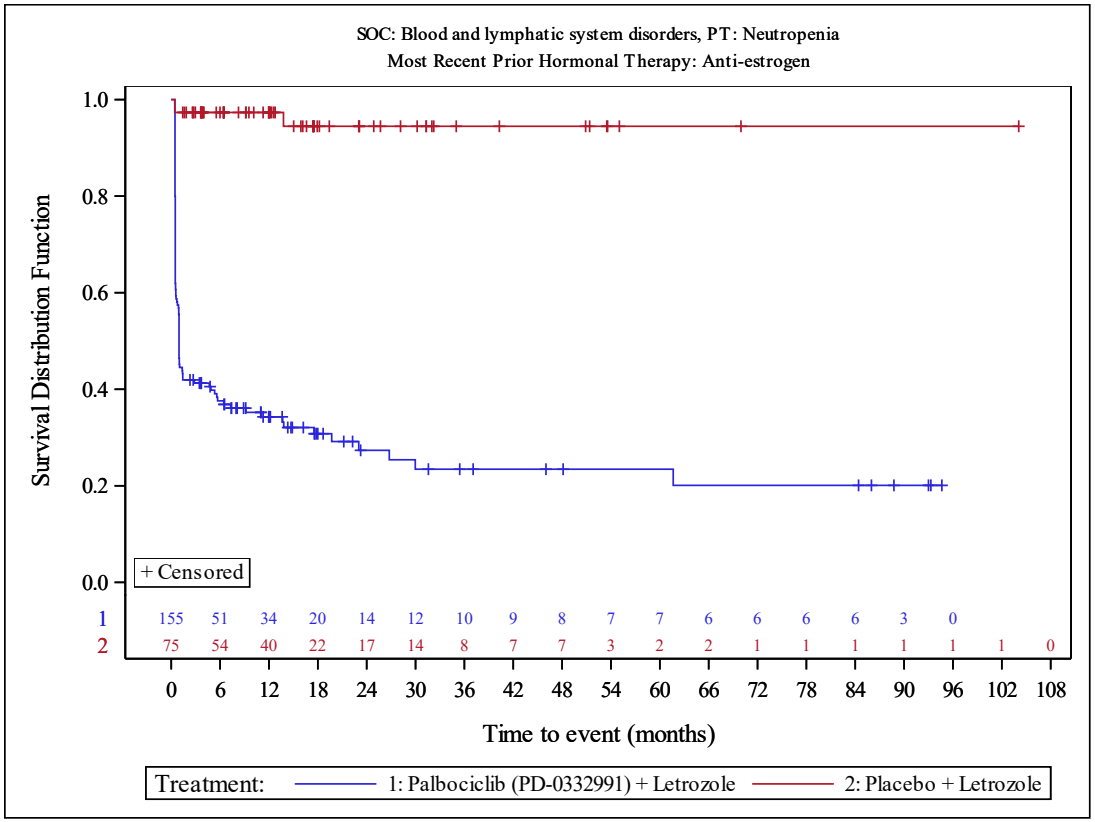
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



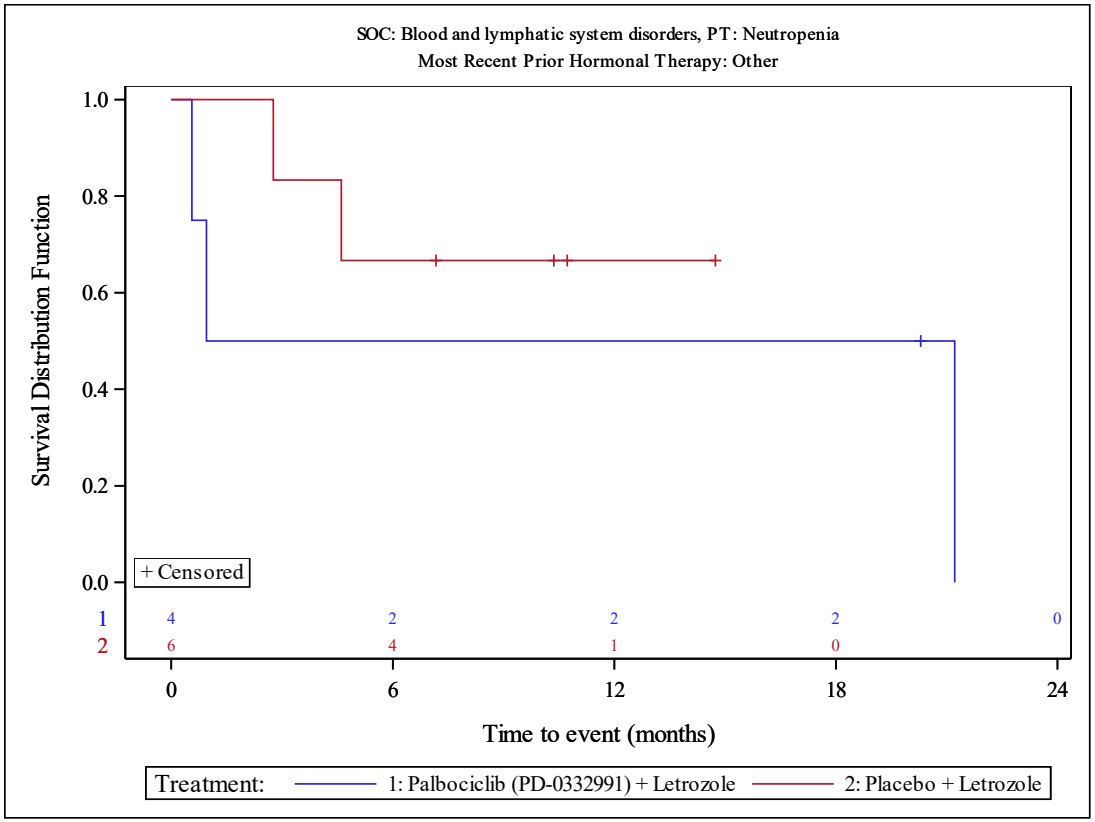
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



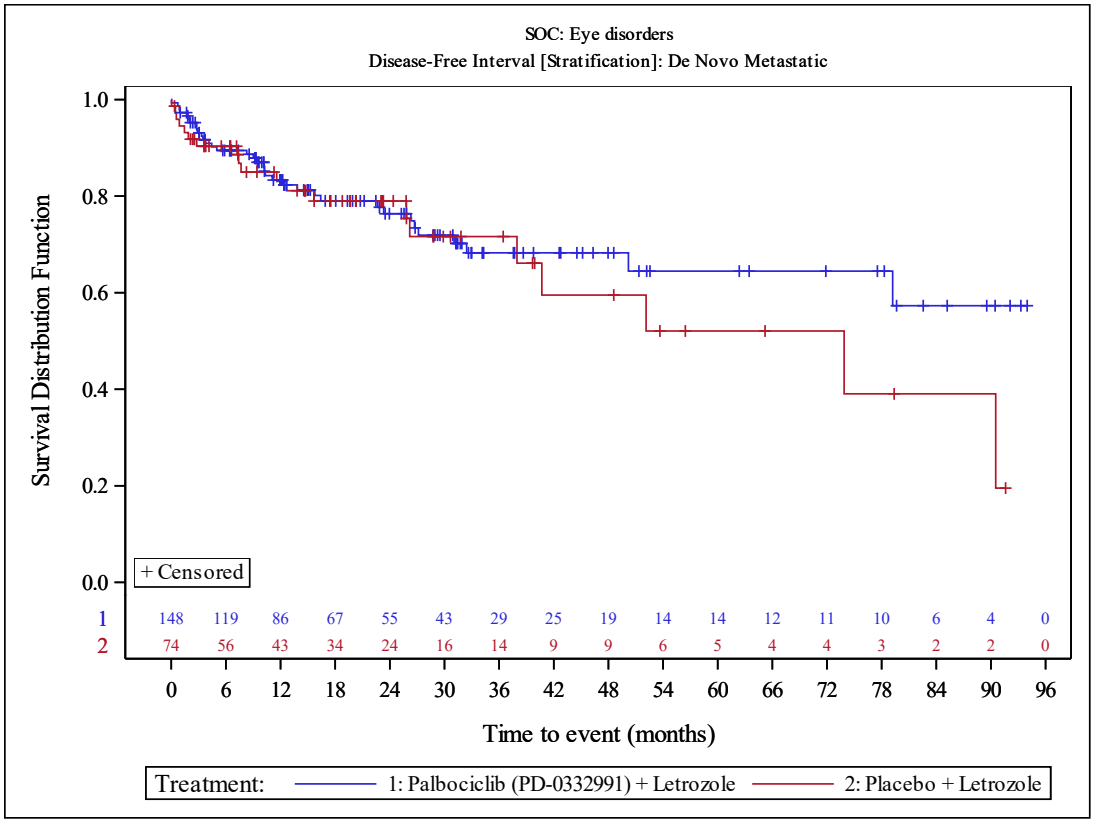
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



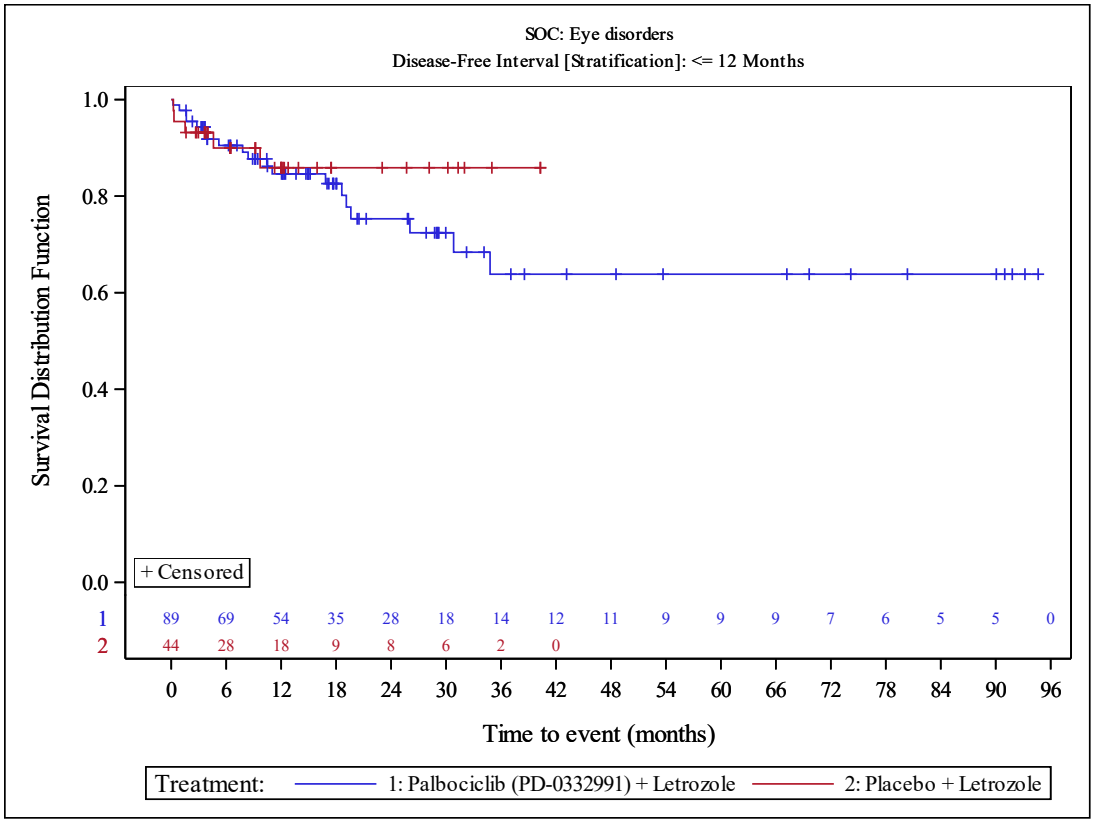
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



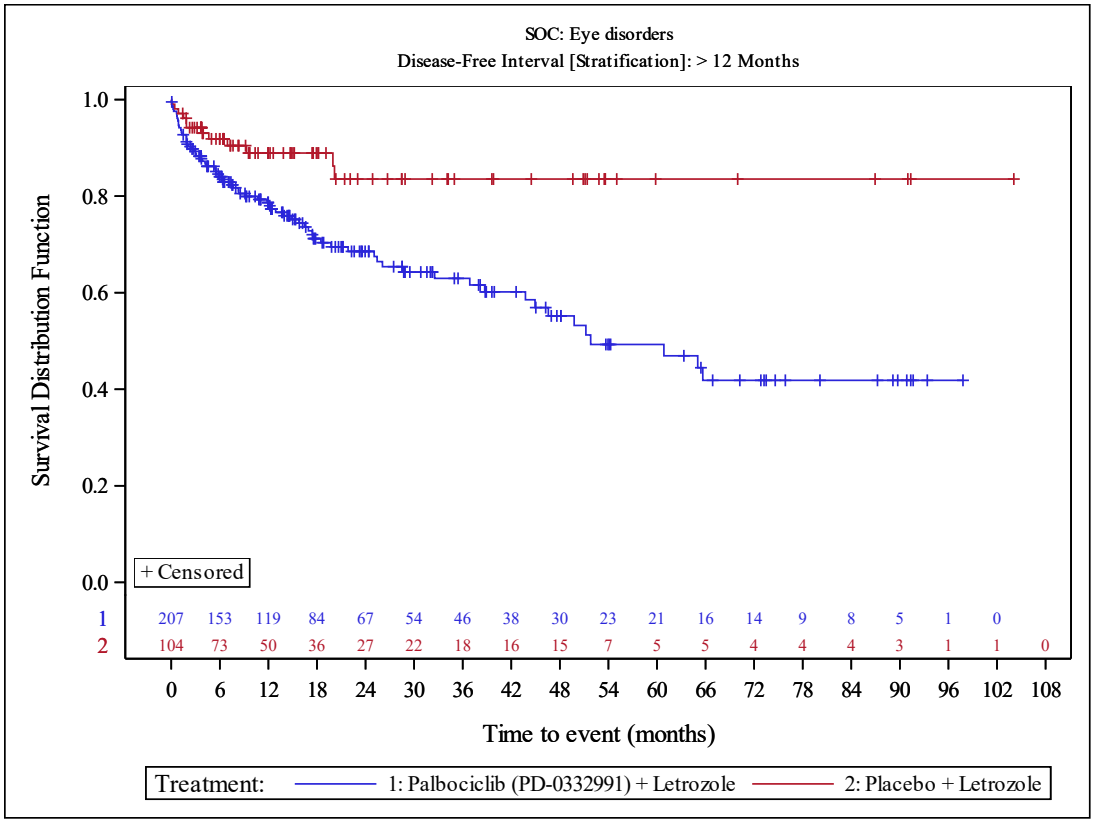
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



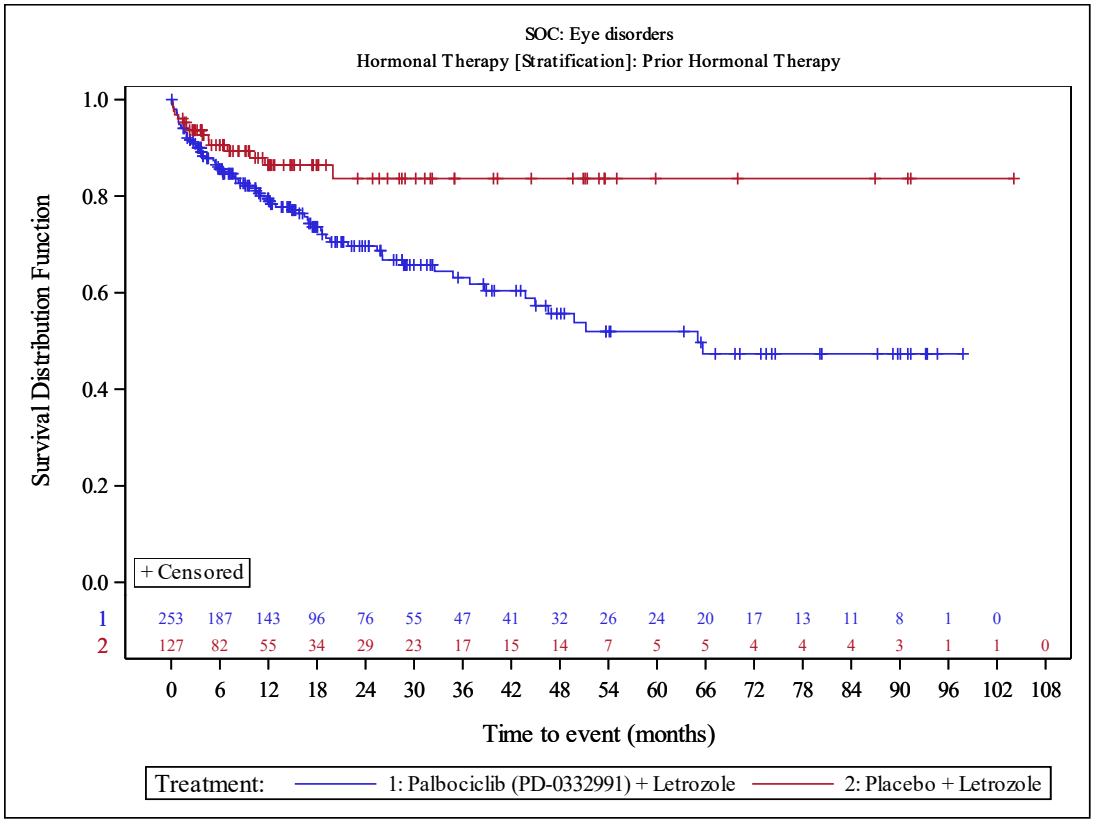
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



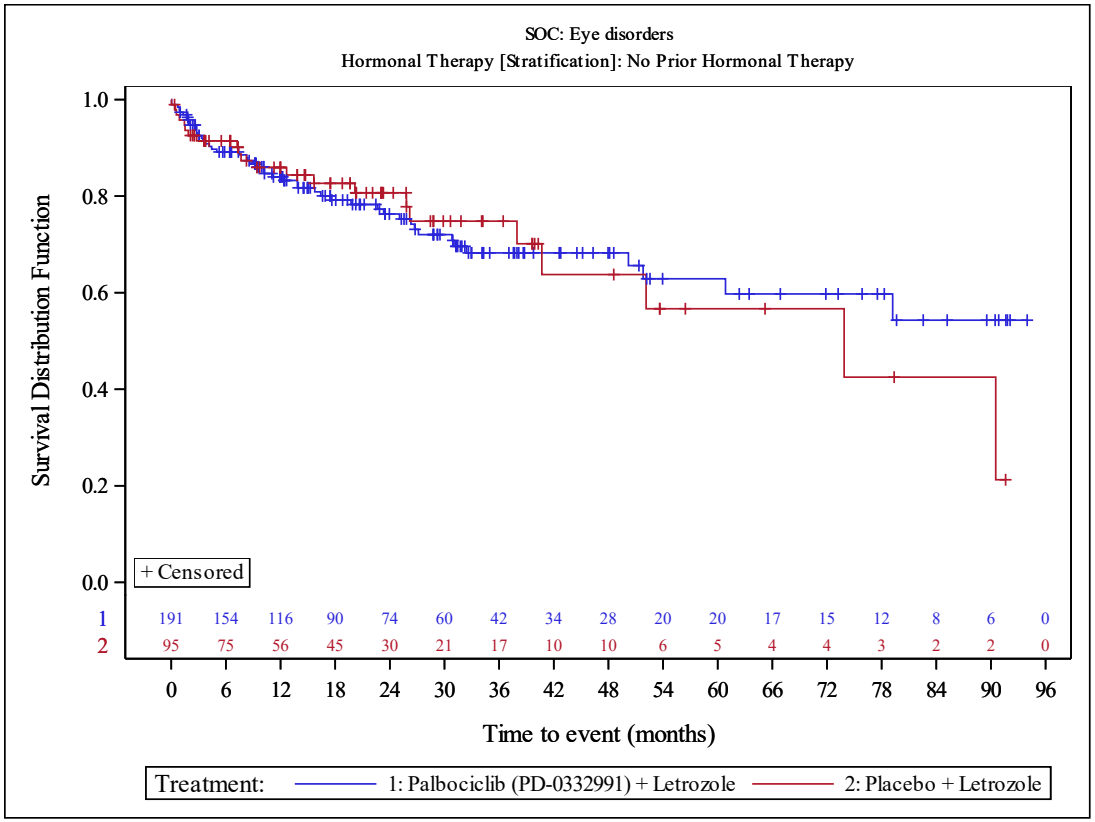
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



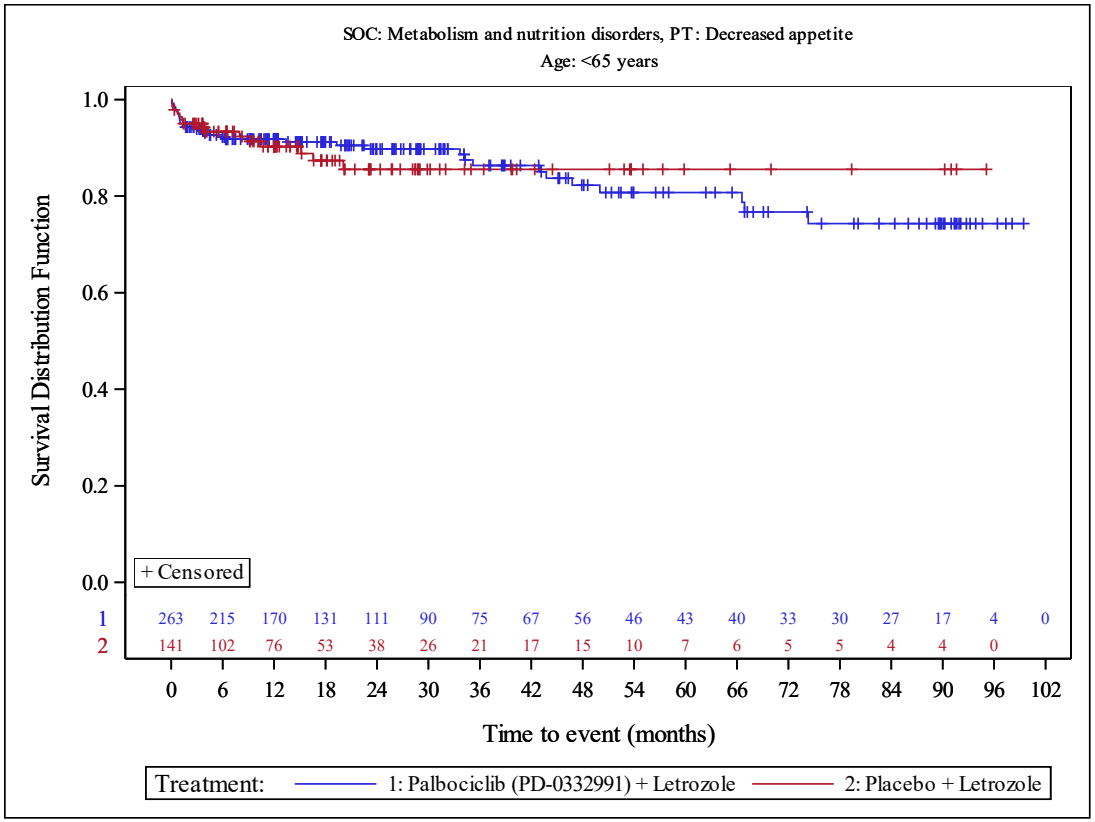
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



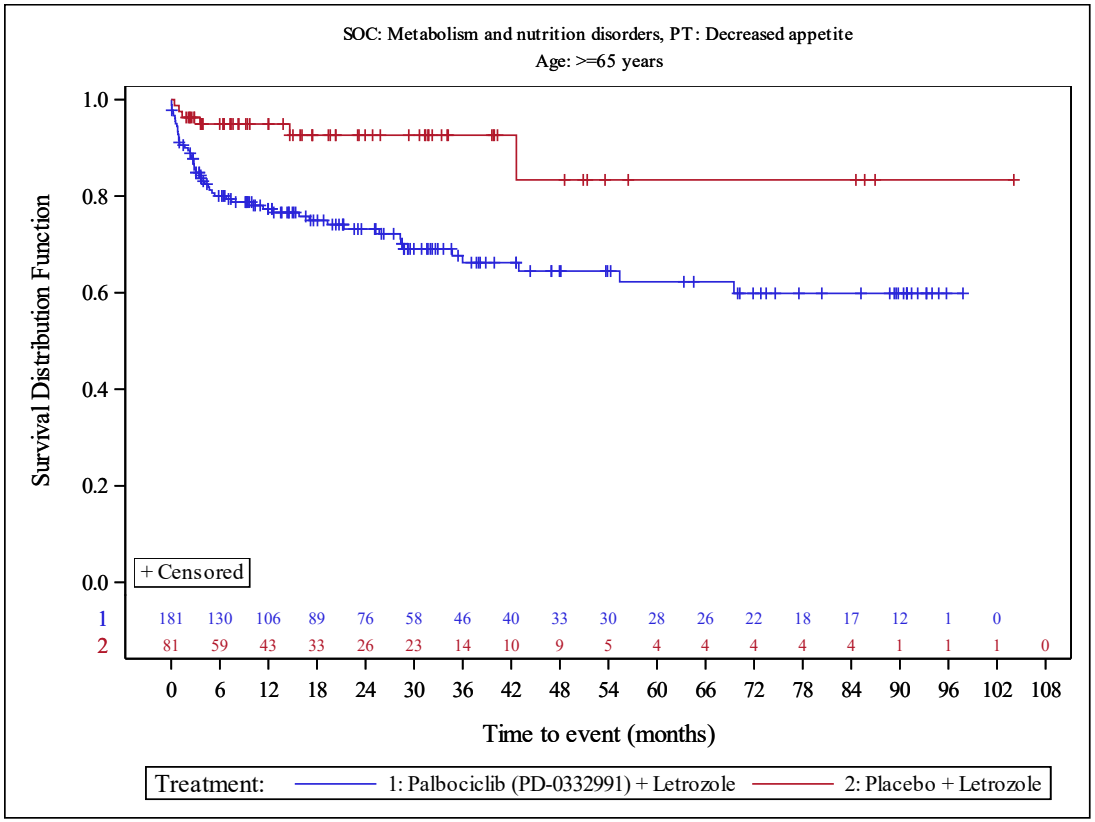
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



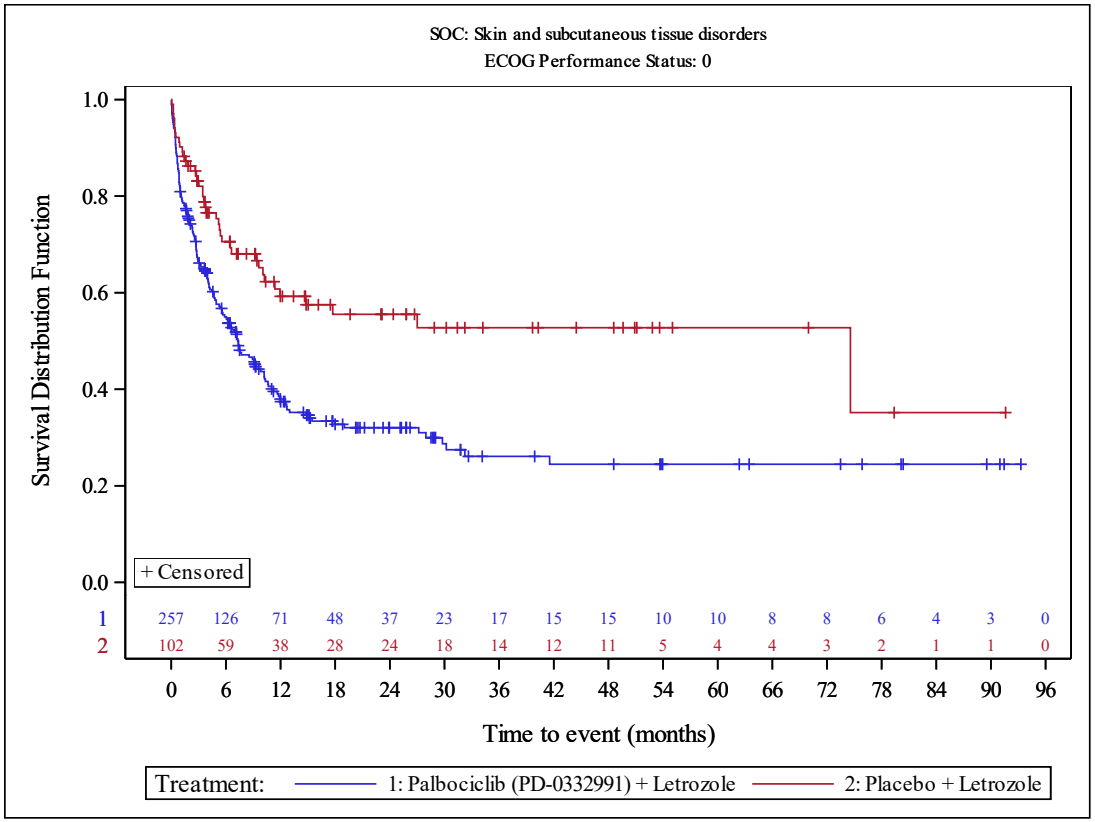
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



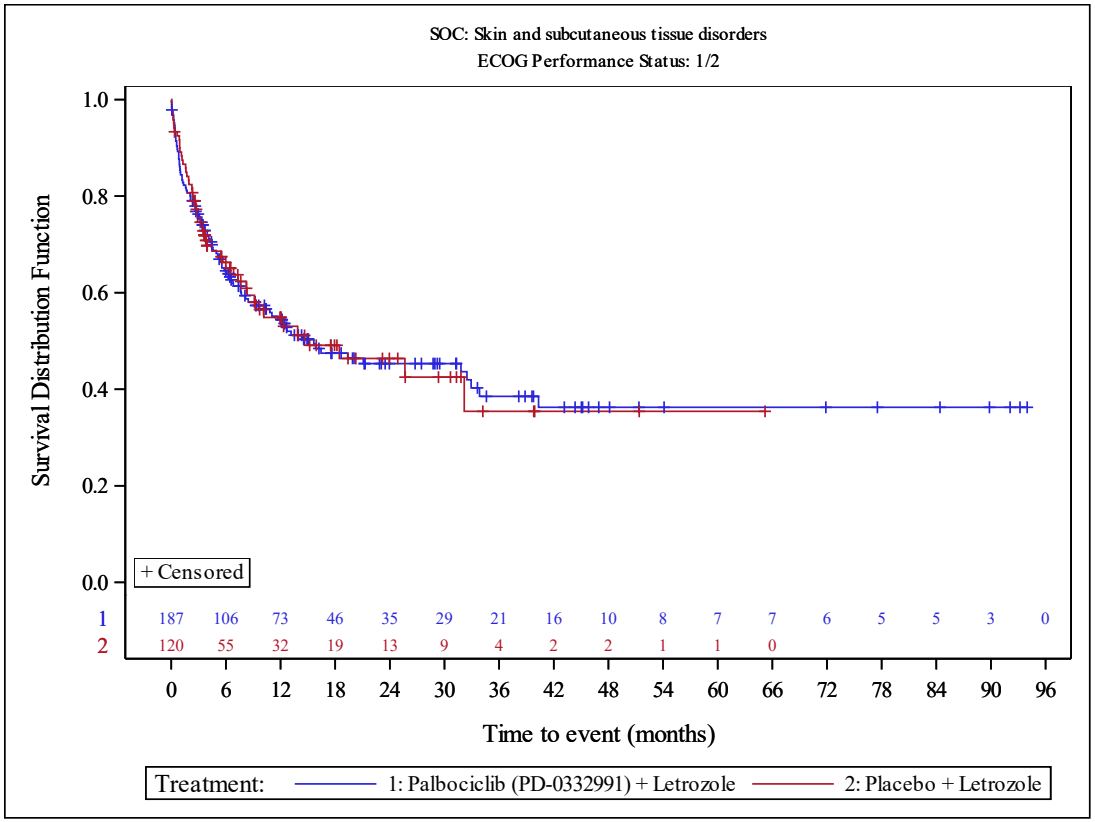
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



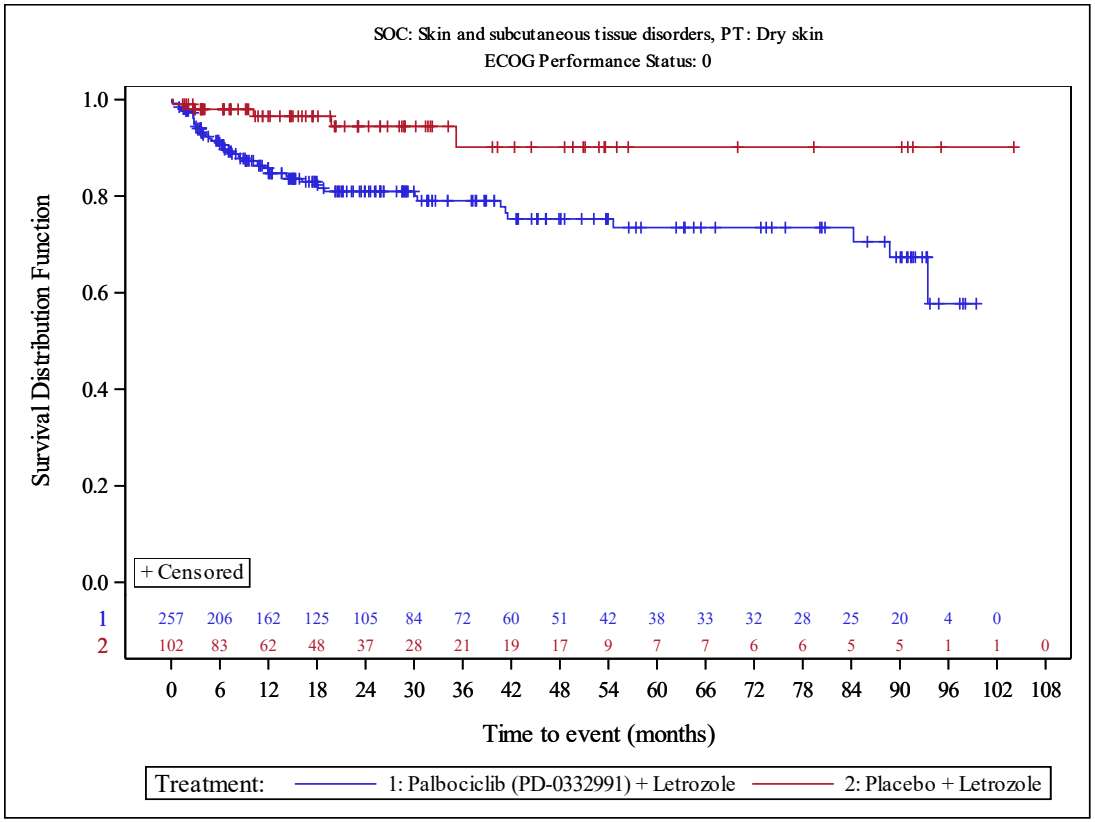
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



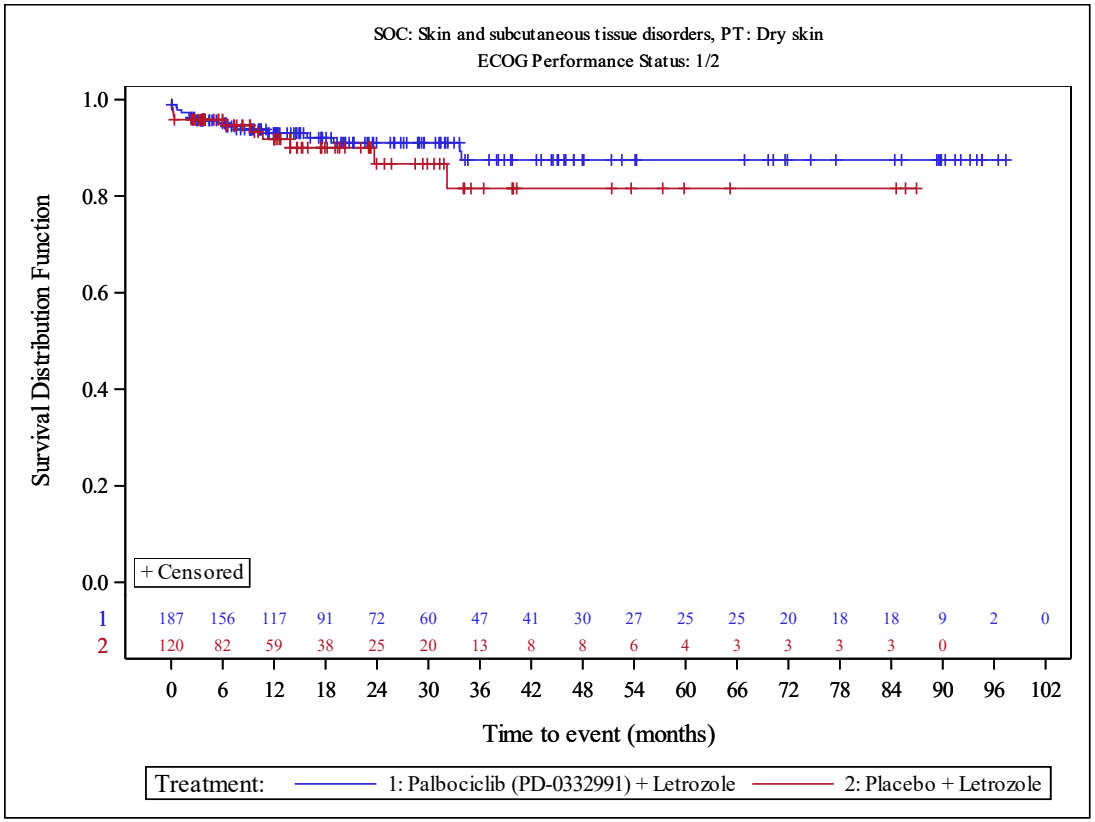
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



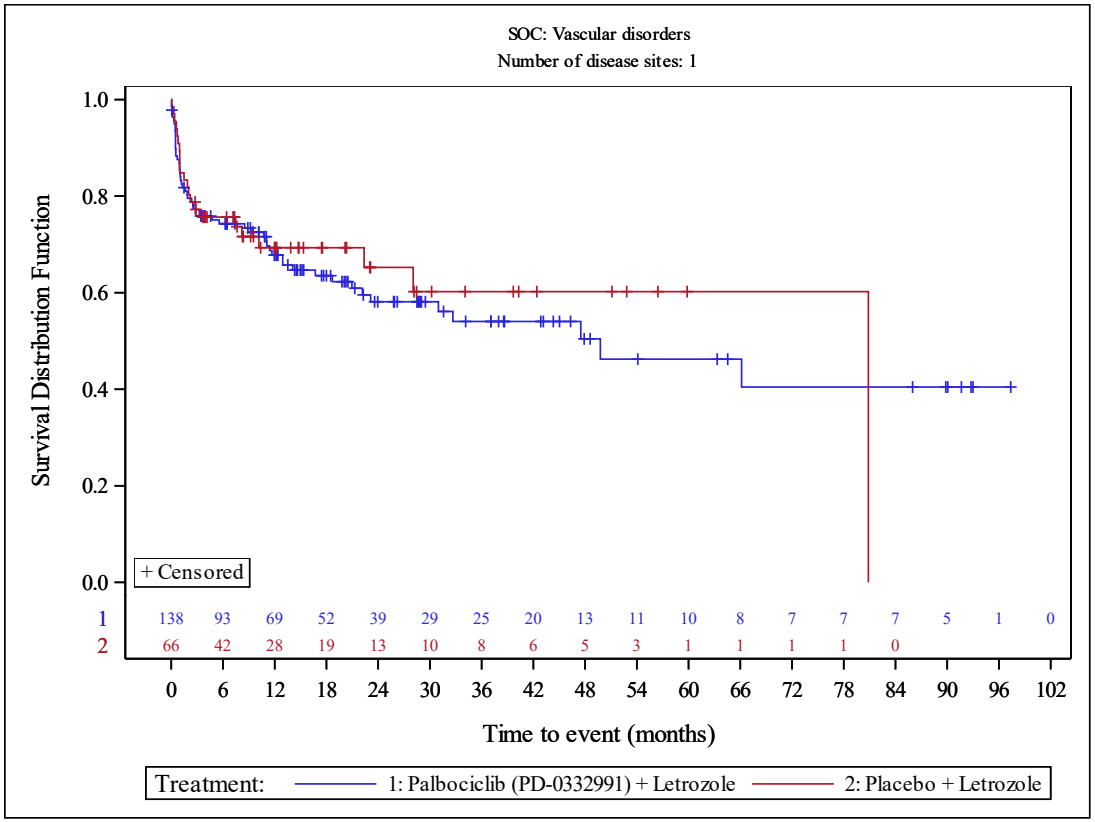
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



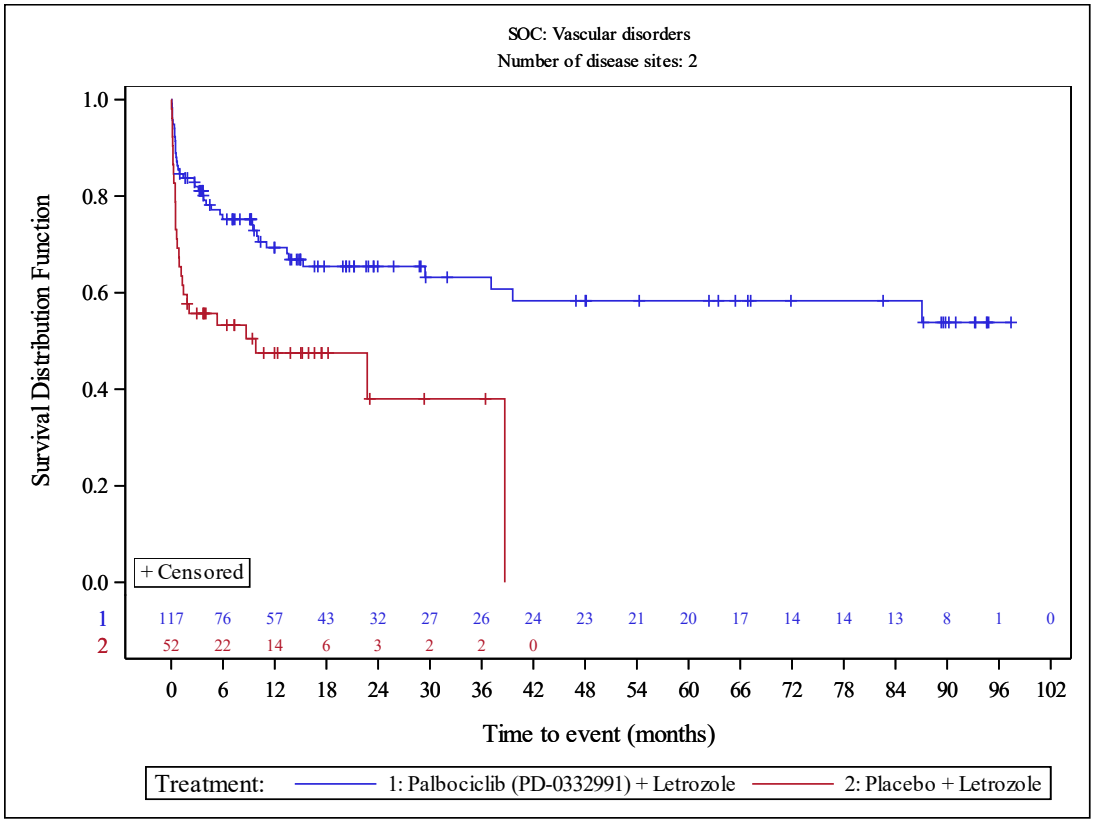
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



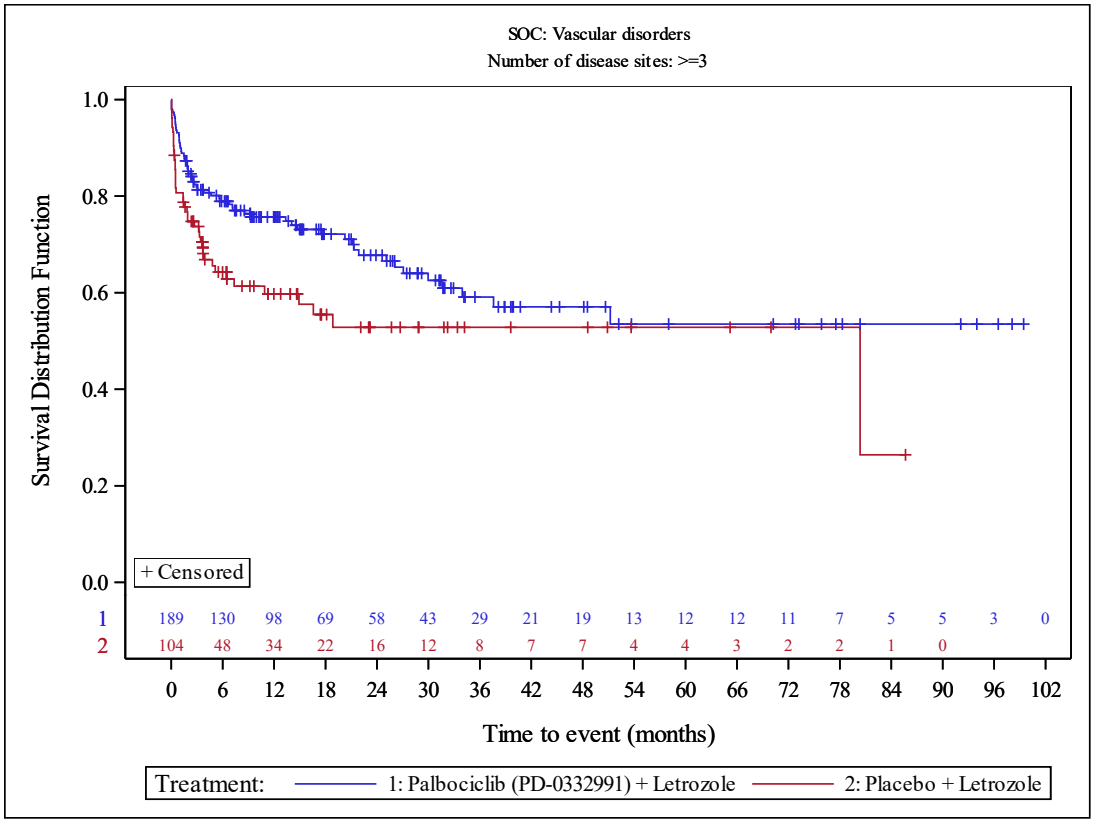
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



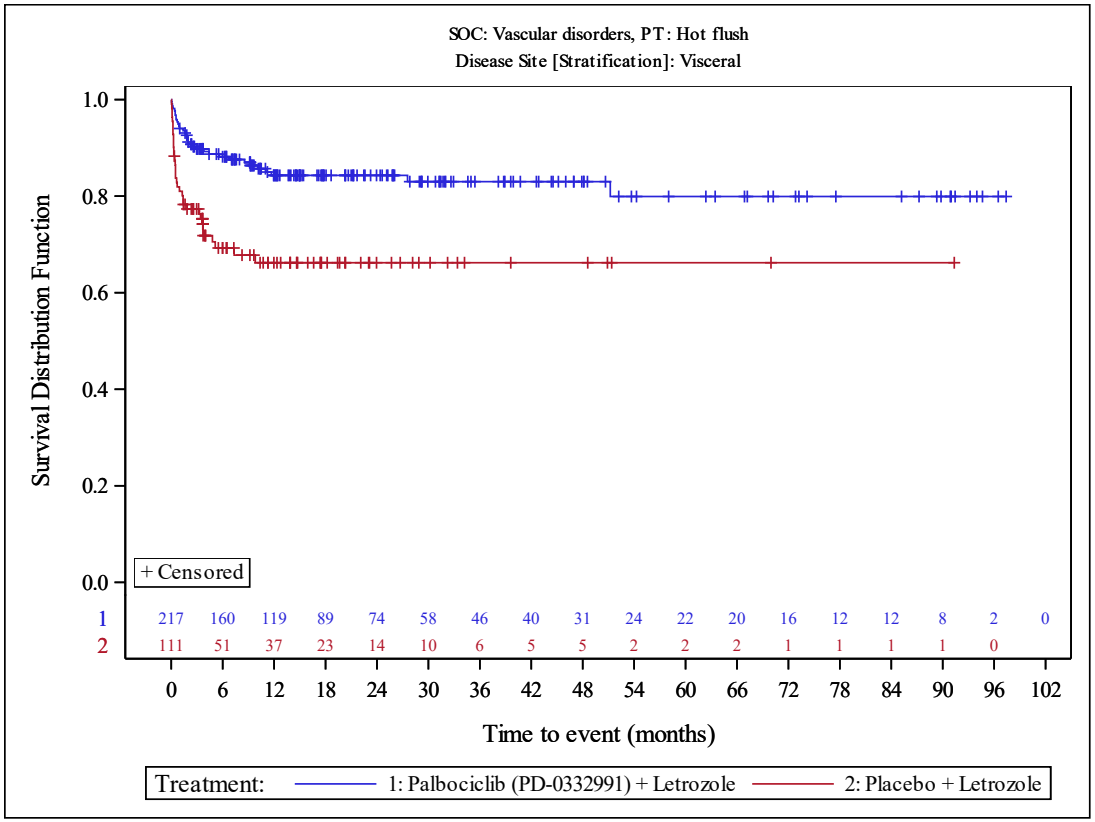
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



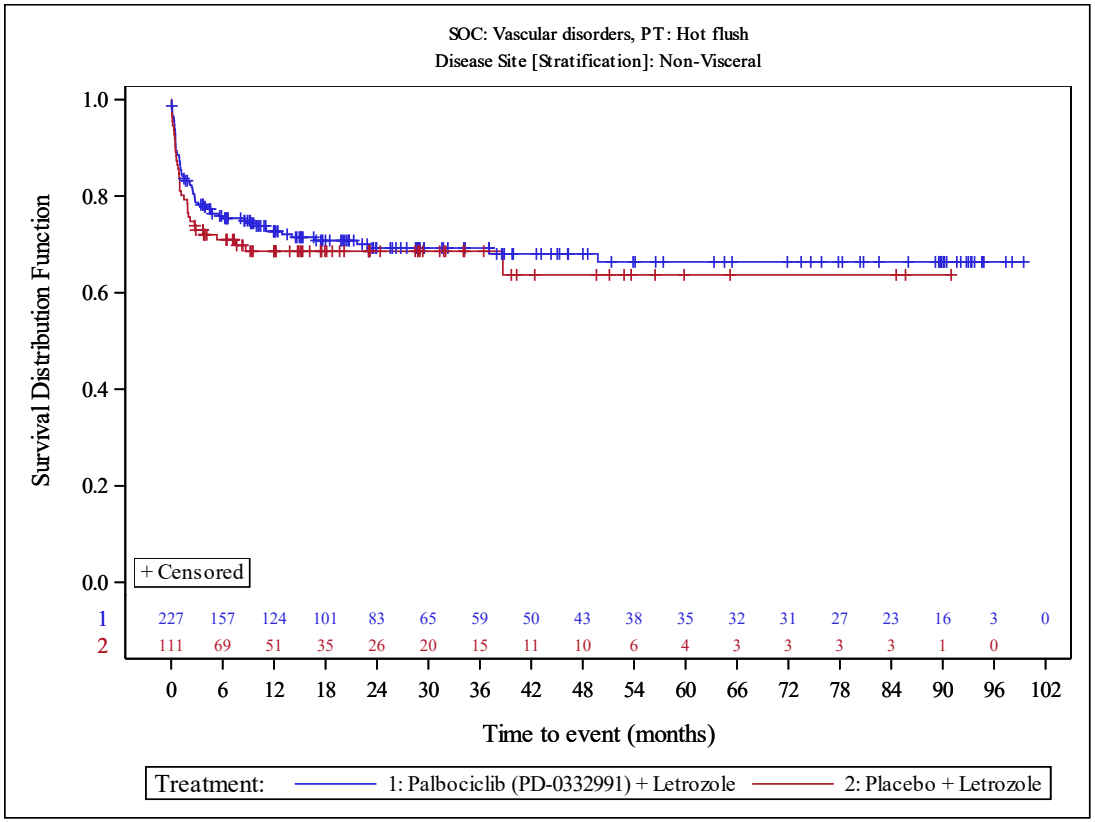
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



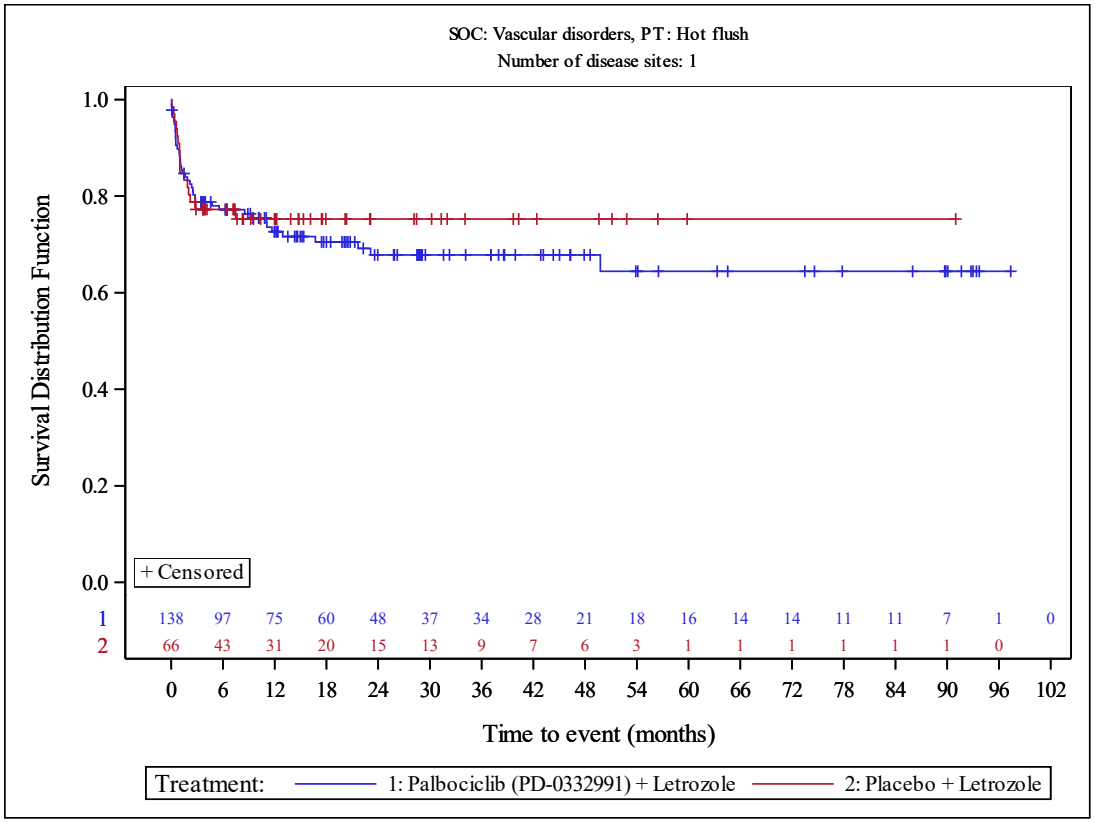
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



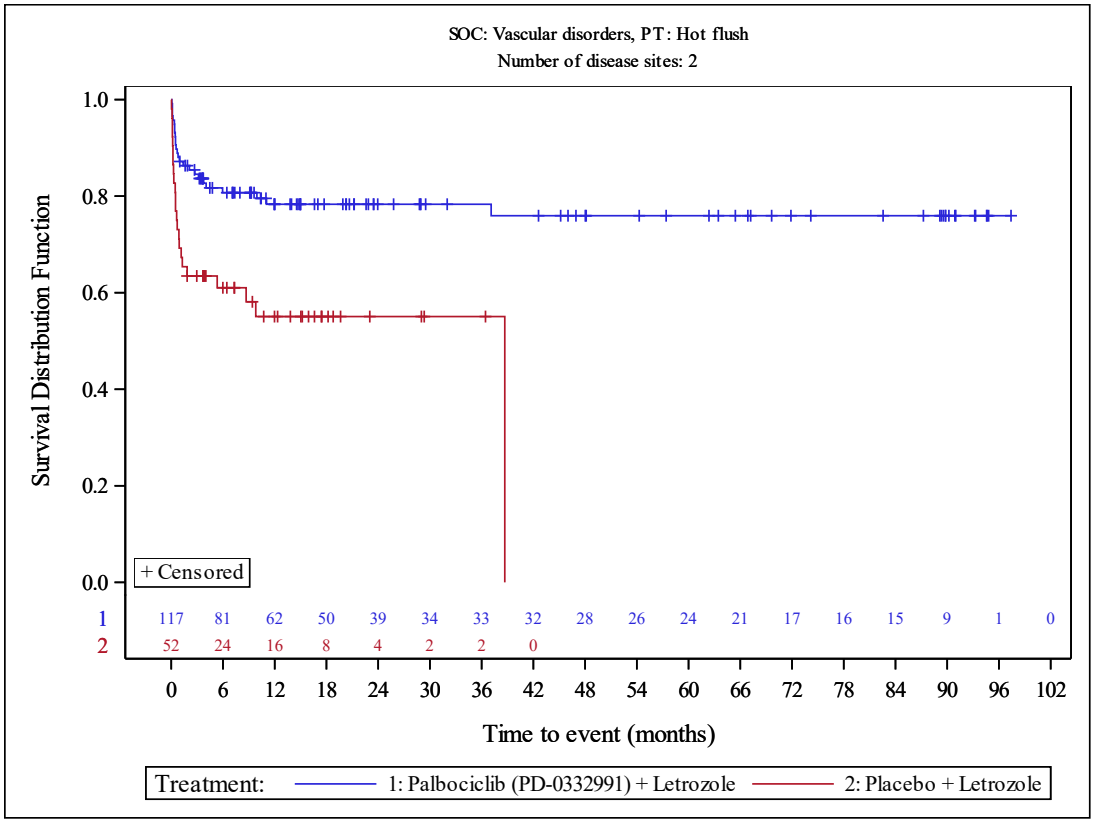
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



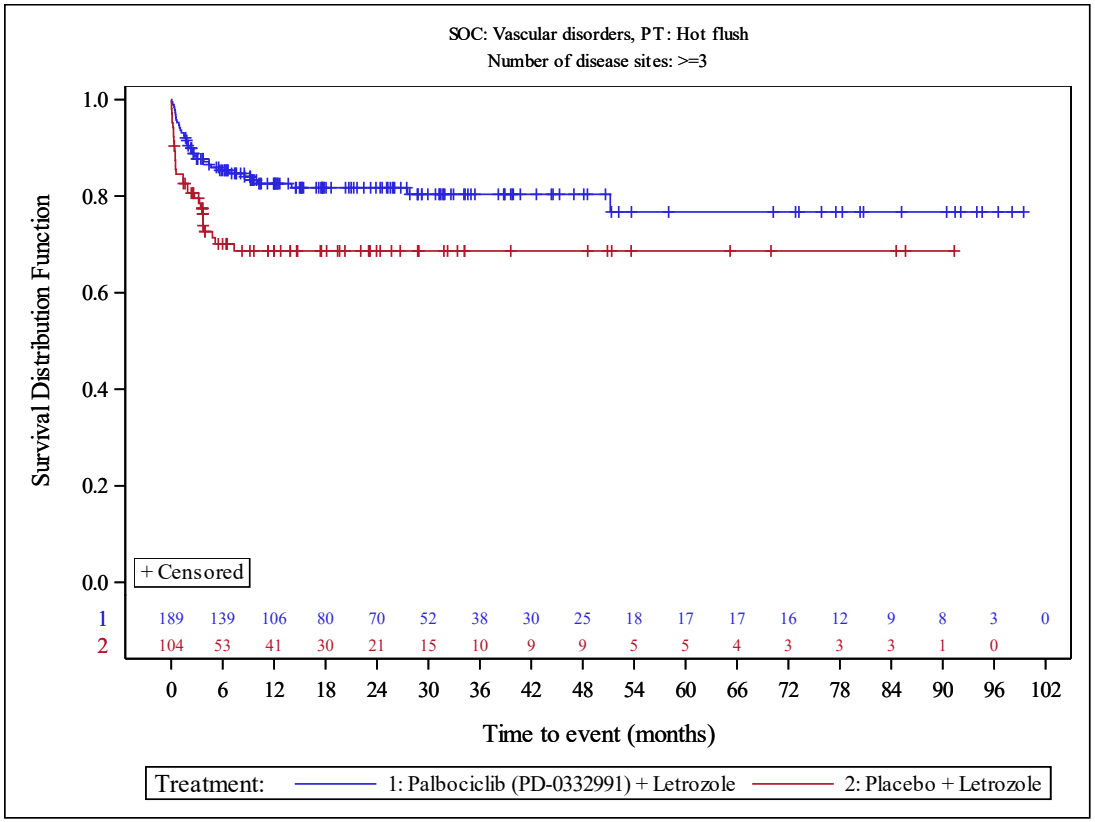
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

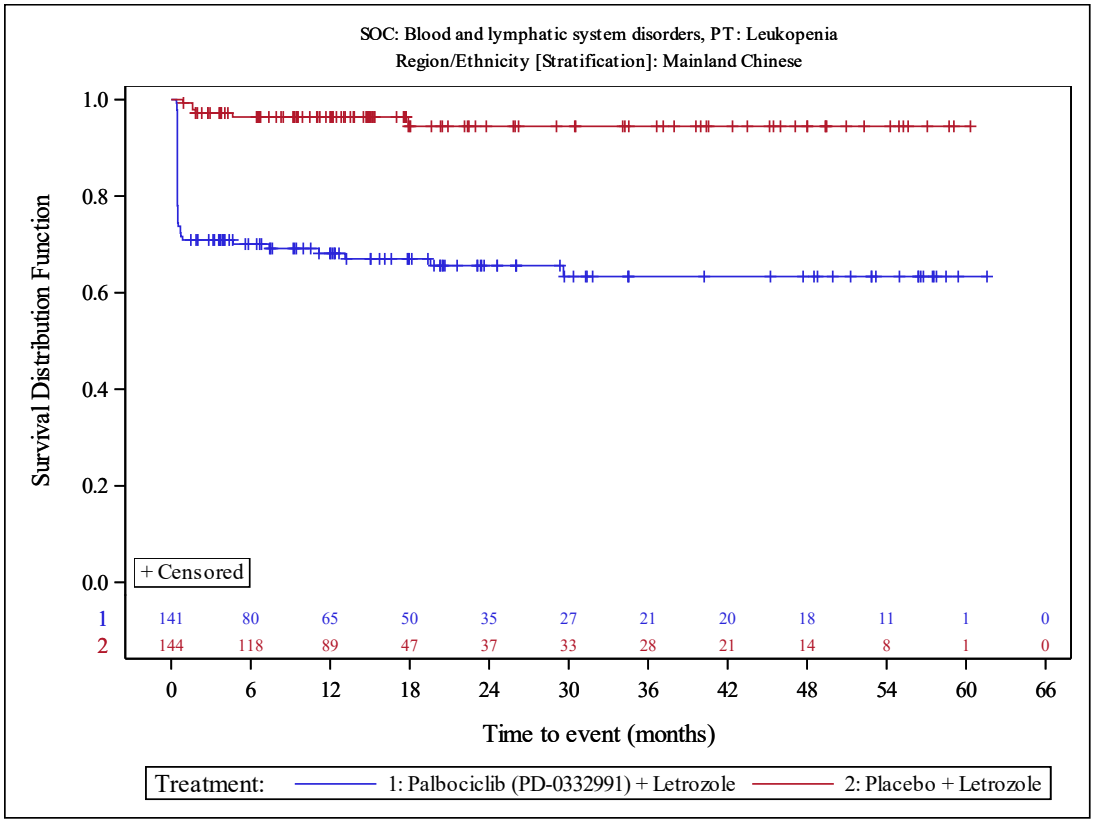
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

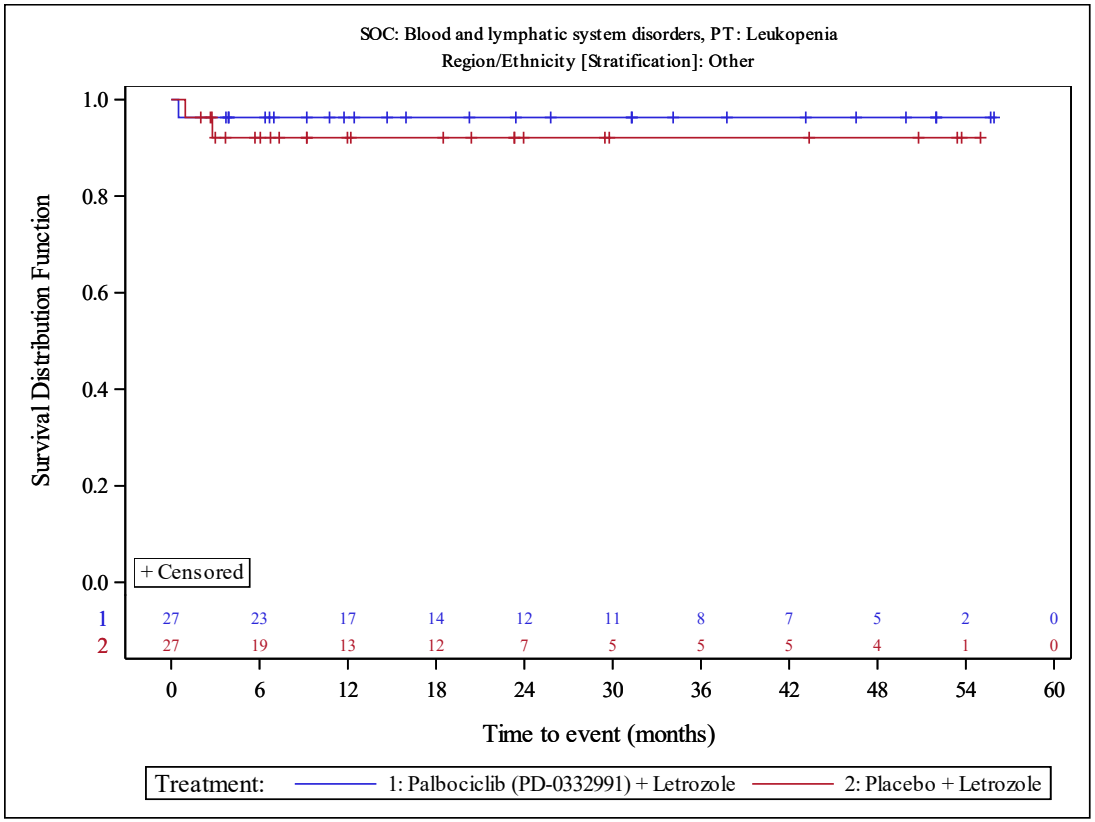
Anhang 4-G 1.17.20: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



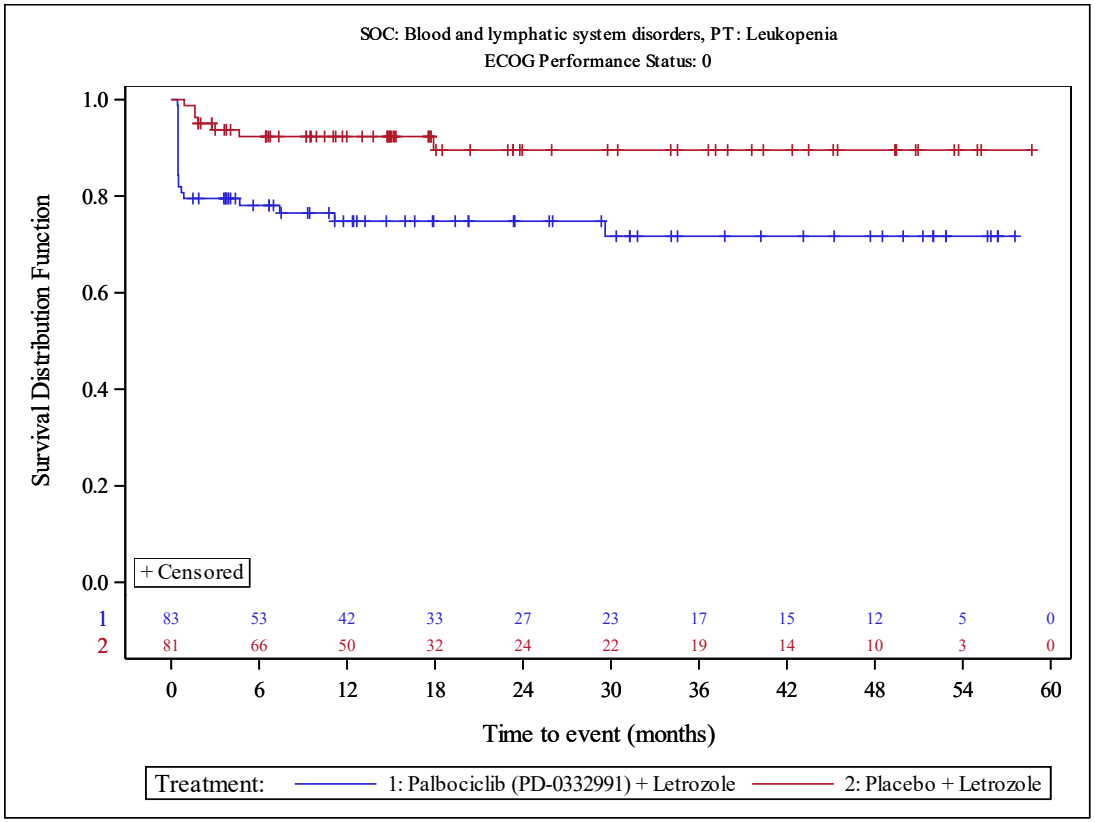
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



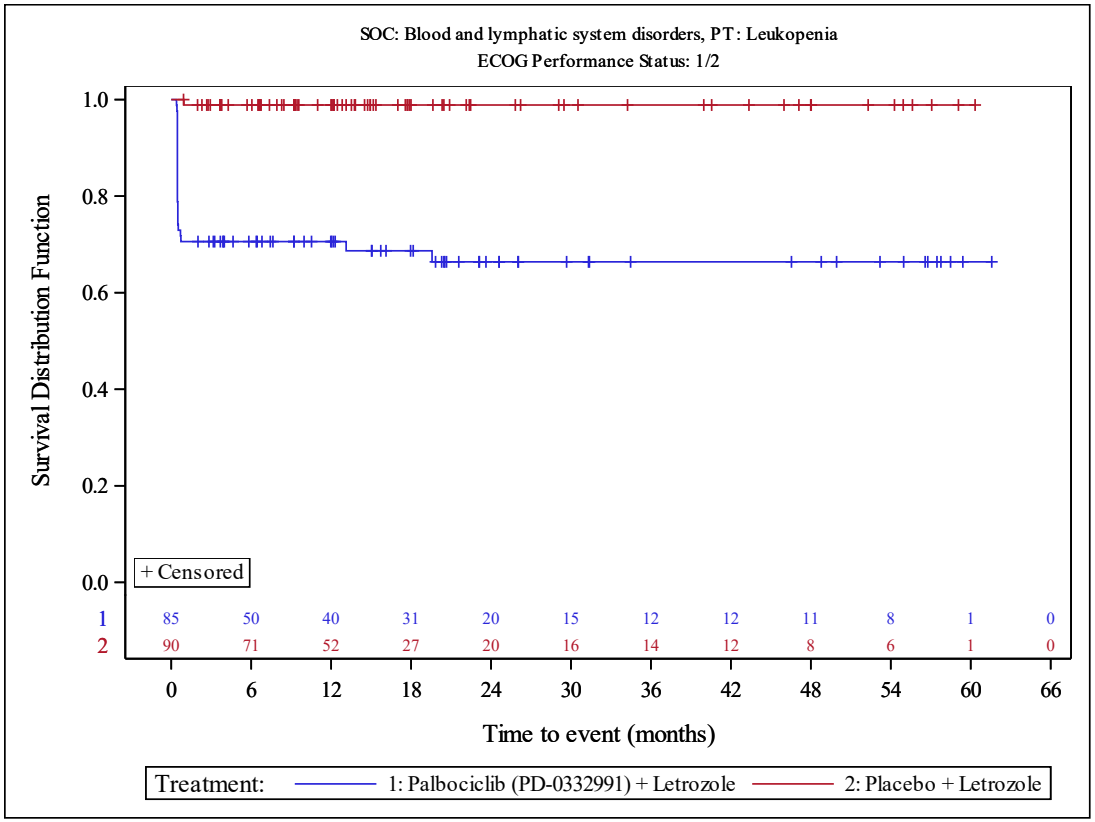
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



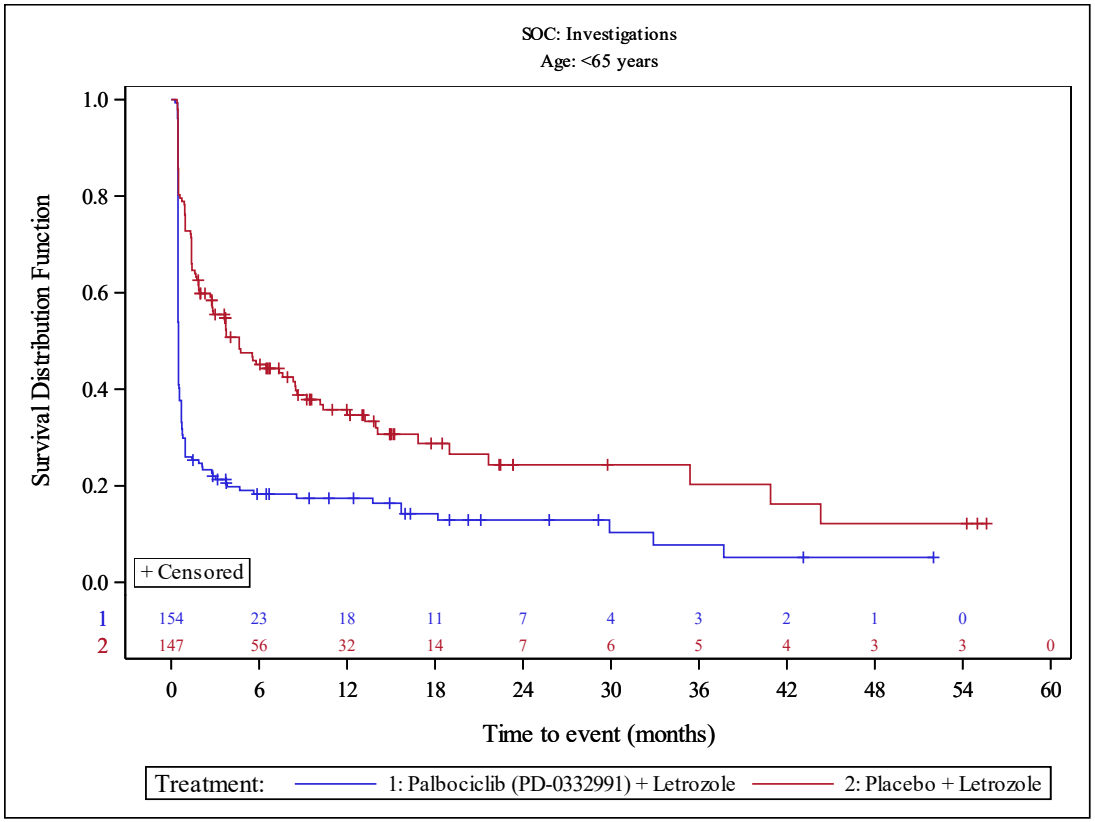
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



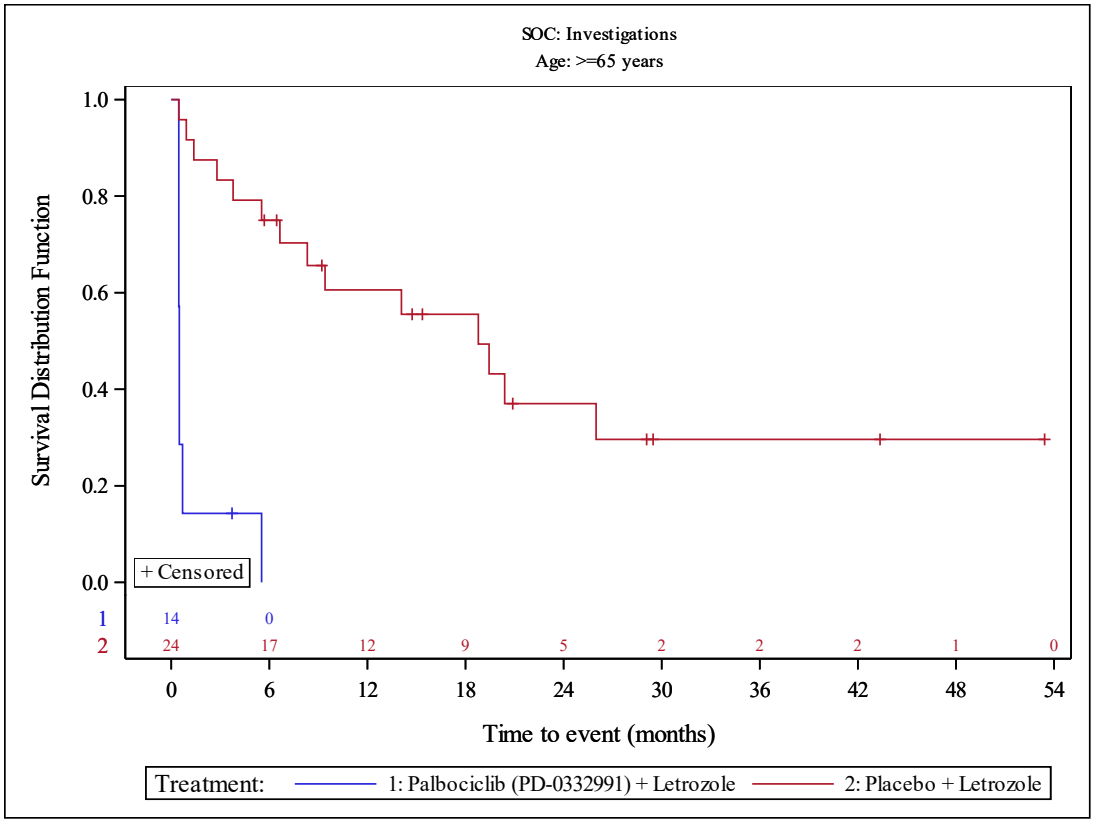
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



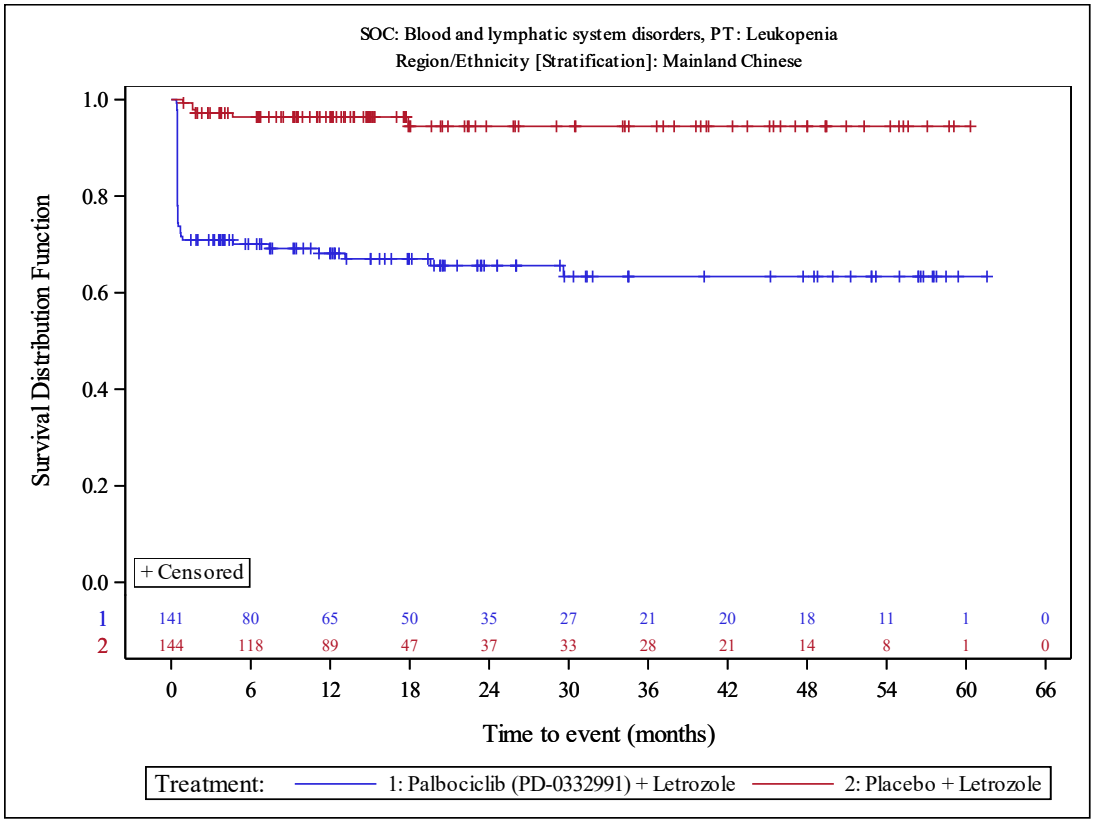
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



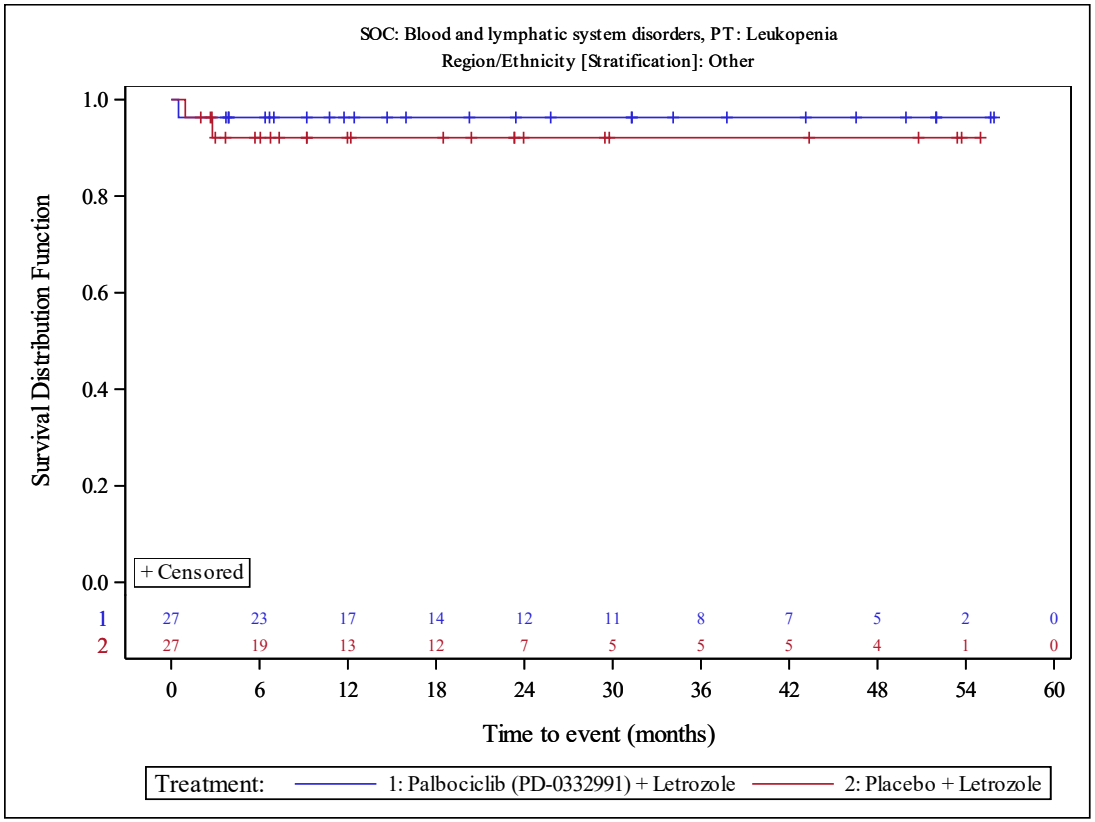
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



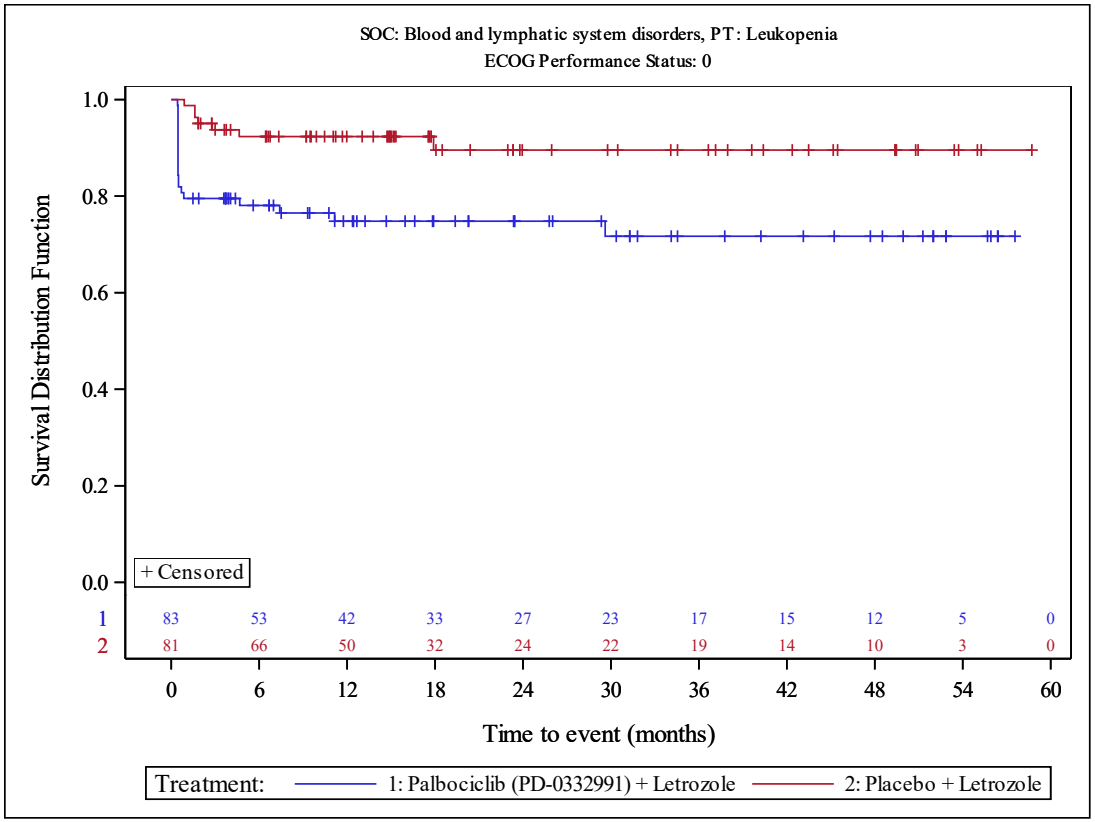
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



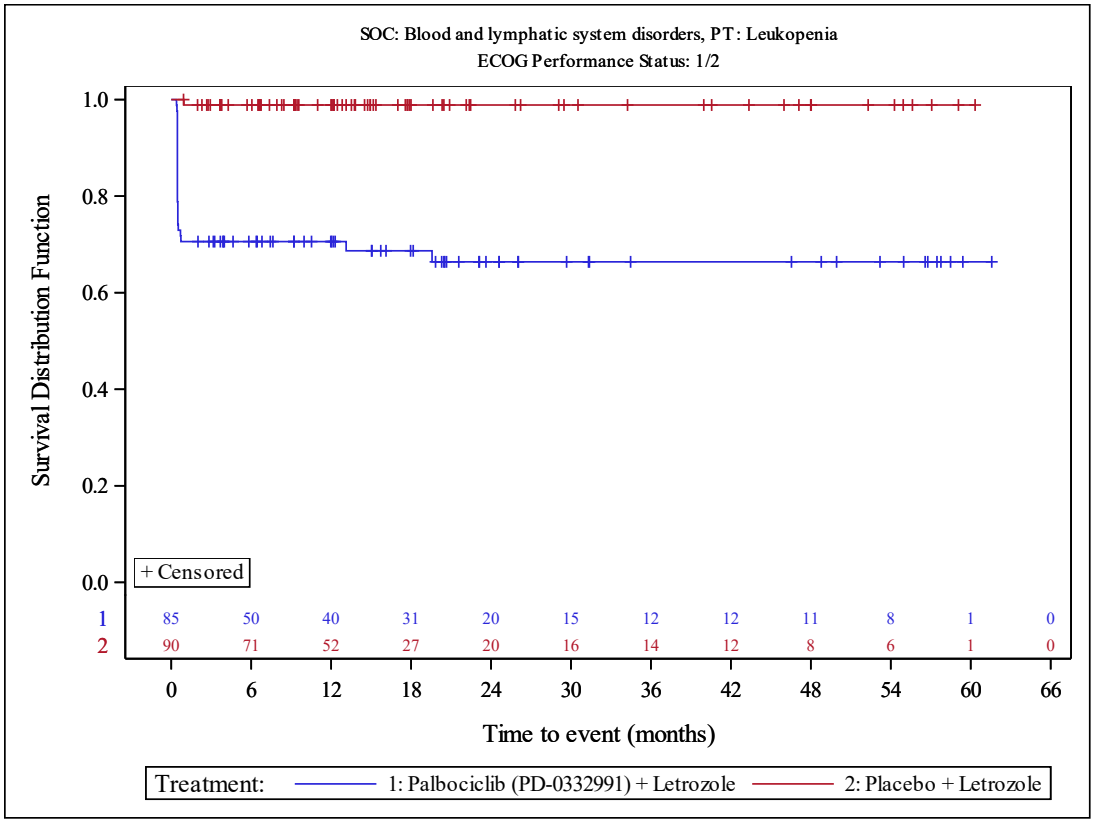
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



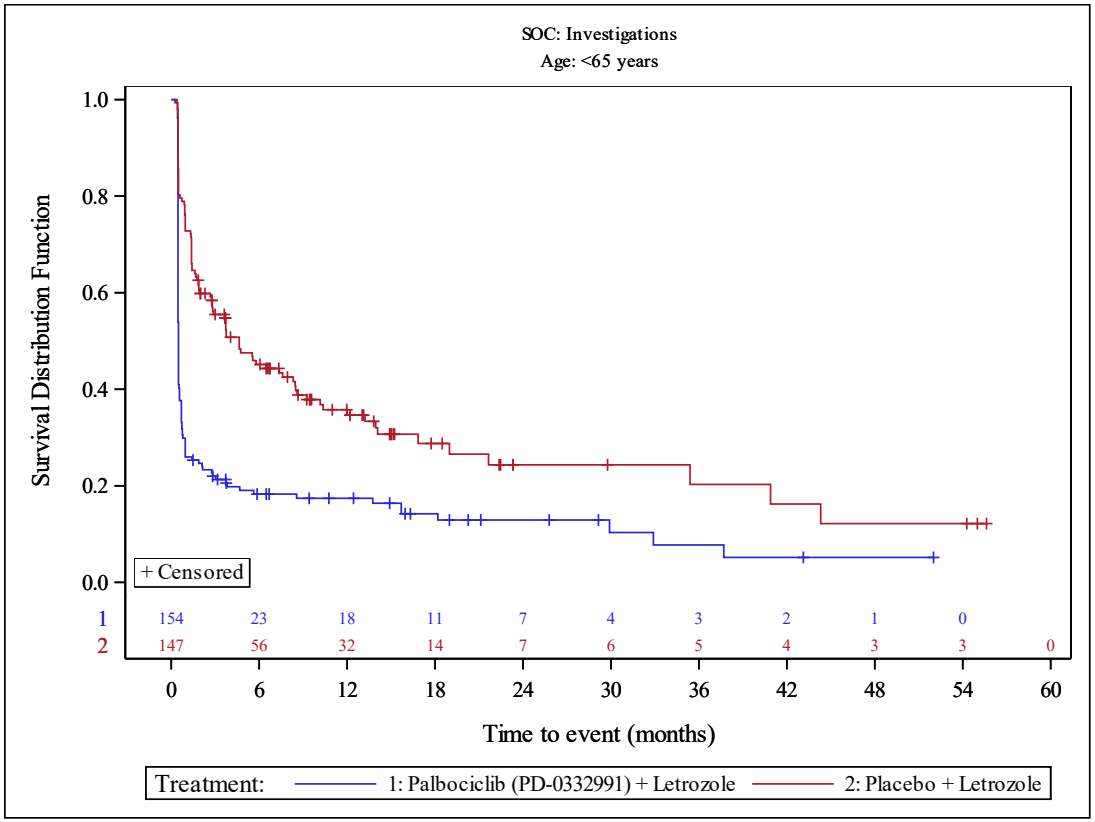
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



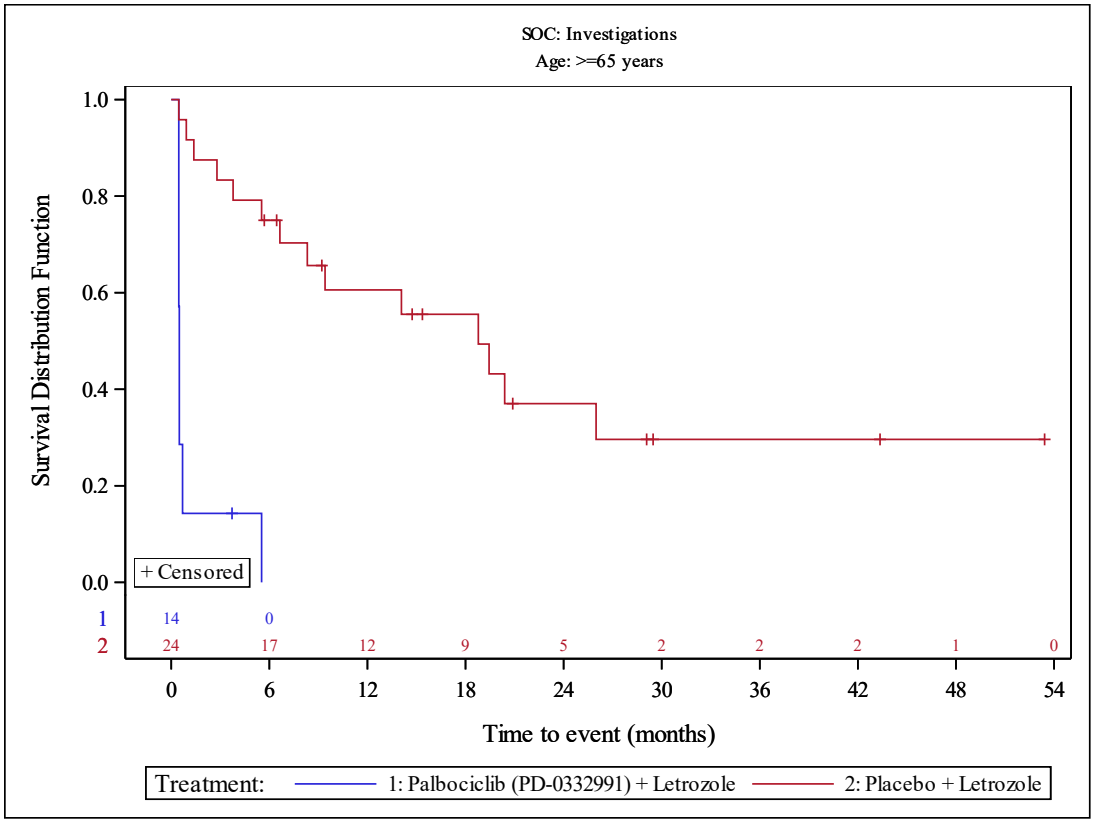
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Anhang 4-G 2: Meta-Analyse

Anhang 4-G 2.1: Patientendisposition und Demographie – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Subject Disposition at End of Treatment - Palbociclib/Placebo
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Discontinued	536 (87.6)	372 (94.7)
Objective Progression Or Relapse	376 (61.4)	303 (77.1)
Adverse Event	64 (10.5)	14 (3.6)
Subject Refused Continued Treatment For Reason Other Than Adverse Event	30 (4.9)	25 (6.4)
Global Deterioration Of Health Status	28 (4.6)	19 (4.8)
Other	18 (2.9)	4 (1.0)
Subject Died	11 (1.8)	3 (0.8)
Protocol Violation	5 (0.8)	3 (0.8)
Lost To Follow-Up	3 (0.5)	1 (0.3)
Study Terminated By Sponsor	1 (0.2)	0
Ongoing	76 (12.4)	21 (5.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Subject Disposition at End of Treatment - Letrozole
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Discontinued	534 (87.3)	372 (94.7)
Objective Progression Or Relapse	386 (63.1)	303 (77.1)
Subject Refused Continued Treatment For Reason Other Than Adverse Event	36 (5.9)	25 (6.4)
Adverse Event	40 (6.5)	12 (3.1)
Global Deterioration Of Health Status	31 (5.1)	20 (5.1)
Other	21 (3.4)	4 (1.0)
Subject Died	11 (1.8)	3 (0.8)
Protocol Violation	5 (0.8)	4 (1.0)
Lost To Follow-Up	3 (0.5)	1 (0.3)
Study Terminated By Sponsor	1 (0.2)	0
Ongoing	78 (12.7)	21 (5.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Subject Disposition at End of Study
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613)	Placebo + Letrozole (N=393)
Discontinued	436 (71.1)	276 (70.2)
Subject Died	352 (57.4)	218 (55.5)
Subject Refused Further Follow-Up	48 (7.8)	28 (7.1)
Lost To Follow-Up	23 (3.8)	23 (5.9)
Other	12 (2.0)	7 (1.8)
Study Terminated By Sponsor	1 (0.2)	0
Ongoing	177 (28.9)	117 (29.8)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Demographic Characteristics
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613)	Placebo + Letrozole (N=393)	Total (N=1006)
Age (years)	n (missing)	613 (0)	393 (0)	1006 (0)
	Mean (SD)	59.48 (10.683)	57.58 (10.894)	58.74 (10.800)
	Median	60.00	58.00	59.00
	Q1, Q3	52.00, 67.00	51.00, 65.00	51.00, 66.00
	Min, Max	30.0, 89.0	28.0, 88.0	28.0, 89.0
Weight (kg)	n (missing)	613 (0)	393 (0)	1006 (0)
	Mean (SD)	67.98 (15.818)	66.04 (15.319)	67.22 (15.646)
	Median	65.00	62.70	64.00
	Q1, Q3	57.00, 76.50	56.00, 72.00	56.25, 75.80
	Min, Max	33.0, 156.8	35.0, 124.8	33.0, 156.8
Height (cm)	n (missing)	612 (1)	393 (0)	1005 (1)
	Mean (SD)	160.10 (7.042)	159.90 (6.339)	160.02 (6.773)
	Median	160.00	160.00	160.00
	Q1, Q3	155.00, 165.00	155.40, 164.50	155.00, 165.00
	Min, Max	134.6, 187.0	138.2, 177.8	134.6, 187.0
Body Mass Index (kg/m**2)	n (missing)	612 (1)	393 (0)	1005 (1)
	Mean (SD)	26.40 (5.293)	25.76 (5.453)	26.15 (5.362)
	Median	25.48	24.69	25.18
	Q1, Q3	22.48, 29.40	21.93, 28.07	22.23, 28.98
	Min, Max	14.5, 51.0	14.0, 51.3	14.0, 51.3
Age, n (%)	<65 years	418 (68.2)	288 (73.3)	706 (70.2)
	>=65 years	195 (31.8)	105 (26.7)	300 (29.8)
ECOG Performance Status, n (%)	0	341 (55.6)	183 (46.6)	524 (52.1)
	1/2	272 (44.4)	210 (53.4)	482 (47.9)
Disease Site [Stratification], n (%)	Non-Visceral	302 (49.3)	186 (47.3)	488 (48.5)
	Visceral	311 (50.7)	207 (52.7)	518 (51.5)
Disease-Free Interval [Stratification], n (%)	<= 12 Months	144 (23.5)	98 (24.9)	242 (24.1)
	> 12 Months	287 (46.8)	189 (48.1)	476 (47.3)
	De Novo Metastatic	182 (29.7)	106 (27.0)	288 (28.6)
Hormonal Therapy [Stratification], n (%)	No Prior Hormonal Therapy	258 (42.1)	162 (41.2)	420 (41.7)
	Prior Hormonal Therapy	355 (57.9)	231 (58.8)	586 (58.3)
Bone-only disease at baseline, n (%)	No	484 (79.0)	314 (79.9)	798 (79.3)
	Yes	129 (21.0)	79 (20.1)	208 (20.7)
Measureable Disease, n (%)	No	130 (21.2)	80 (20.4)	210 (20.9)
	Yes	483 (78.8)	313 (79.6)	796 (79.1)
Prior Chemotherapy, n (%)	No	274 (44.7)	155 (39.4)	429 (42.6)
	Yes	339 (55.3)	238 (60.6)	577 (57.4)
Most Recent Prior Hormonal Therapy, n (%)	Anti-estrogen	235 (38.3)	164 (41.7)	399 (39.7)
	Aromatase-Inhibitor	113 (18.4)	65 (16.5)	178 (17.7)
	Other	4 (0.7)	6 (1.5)	10 (1.0)
Number of disease sites, n (%)	1	190 (31.0)	116 (29.5)	306 (30.4)
	2	152 (24.8)	90 (22.9)	242 (24.1)
	>=3	271 (44.2)	187 (47.6)	458 (45.5)
Study, n (%)	A5481008 - Paloma-2	444 (72.4)	222 (56.5)	666 (66.2)
	A5481027 - Paloma-4	169 (27.6)	171 (43.5)	340 (33.8)

Anhang 4-G 2.2: Beobachtungszeiträume – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Duration of Treatment
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Treatment Duration Palbociclib/Placebo (months)	n (missing)	612 (0)	393 (0)
	Mean (SD)	22.36 (19.805)	16.99 (16.236)
	Median	16.12	12.37
	Q1, Q3	6.56, 32.43	4.84, 22.47
	Min, Max	0.0, 75.4	0.3, 75.7
Treatment Duration Letrozole (months)	n (missing)	612 (0)	393 (0)
	Mean (SD)	29.77 (26.665)	20.05 (19.399)
	Median	20.36	13.88
	Q1, Q3	9.08, 44.41	5.63, 27.89
	Min, Max	0.0, 102.3	0.3, 102.5
Overall Treatment Duration (months)	n (missing)	612 (0)	393 (0)
	Mean (SD)	29.96 (26.831)	20.13 (19.470)
	Median	20.71	13.98
	Q1, Q3	9.23, 44.72	5.63, 28.09
	Min, Max	0.0, 102.6	0.3, 104.1

Duration of single treatments is defined as the total number of dosing days from first to and including last day of each study treatment.
Overall duration of treatment is defined as date of first active therapy date until date of last active therapy date.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observation Time for Overall Survival
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613)	Placebo + Letrozole (N=393)
Observation Time for Overall Survival (months)	n (missing)	613 (0)	393 (0)
	Mean (SD)	47.82 (28.522)	43.87 (25.282)
	Median	46.09	42.37
	Q1, Q3	22.57, 67.96	25.10, 56.45
	Min, Max	0.0, 102.9	0.4, 104.2

Follow-up duration is time from randomization until death or last contact alive.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observation Time for Time to Onset of First Chemotherapy
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613)	Placebo + Letrozole (N=393)
Observation Time for Time to Onset of First Chemotherapy (months)	n (missing)	613 (0)	393 (0)
	Mean (SD)	39.17 (29.224)	30.85 (24.736)
	Median	31.97	23.78
	Q1, Q3	14.87, 56.78	11.74, 47.17
	Min, Max	0.0, 102.7	0.4, 104.2

Follow-up duration is time from randomization until onset of subsequent chemotherapy, death or last contact alive.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observation Time for Progression-Free Survival (BICR)
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613)	Placebo + Letrozole (N=393)
Observation Time for Progression-Free Survival (BICR) (months)	n (missing)	613 (0)	393 (0)
	Mean (SD)	20.61 (14.853)	15.76 (13.992)
	Median	18.16	11.12
	Q1, Q3	7.53, 33.45	3.06, 24.84
	Min, Max	0.0, 61.1	0.0, 58.3

Follow-up duration is time to event or censoring of progression free survival.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observation Time for Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613)	Placebo + Letrozole (N=393)
Observation Time for Progression-Free Survival (Investigator) (months)	n (missing)	613 (0)	393 (0)
	Mean (SD)	21.78 (15.089)	16.89 (14.313)
	Median	19.51	13.75
	Q1, Q3	8.29, 35.79	5.46, 25.16
	Min, Max	0.0, 61.0	0.0, 58.3

Follow-up duration is time to event or censoring of progression free survival.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observation Time for FACT-B Scores
PRO Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Observation Time for Breast Cancer Subscale (BCS) Score (months)	n (missing)	605 (0)	389 (0)
	Mean (SD)	22.90 (14.983)	18.09 (14.554)
	Median	20.95	14.01
	Q1, Q3	9.28, 35.99	5.63, 28.16
	Min, Max	0.1, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for Emotional Well-Being Score (months)	n (missing)	605 (0)	389 (0)
	Mean (SD)	22.90 (14.983)	18.09 (14.554)
	Median	20.95	14.01
	Q1, Q3	9.28, 35.99	5.63, 28.16
	Min, Max	0.1, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for FACT-B Total Score (months)	n (missing)	605 (0)	389 (0)
	Mean (SD)	22.90 (14.983)	18.09 (14.554)
	Median	20.95	14.01
	Q1, Q3	9.28, 35.99	5.63, 28.16
	Min, Max	0.1, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for FACT-G Total Score (months)	n (missing)	605 (0)	389 (0)
	Mean (SD)	22.90 (14.983)	18.09 (14.554)
	Median	20.95	14.01
	Q1, Q3	9.28, 35.99	5.63, 28.16
	Min, Max	0.1, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for TOI Score (months)	n (missing)	605 (0)	389 (0)
	Mean (SD)	22.90 (14.983)	18.09 (14.554)
	Median	20.95	14.01
	Q1, Q3	9.28, 35.99	5.63, 28.16
	Min, Max	0.1, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for Functional Well-Being Score (months)	n (missing)	605 (0)	389 (0)
	Mean (SD)	22.90 (14.983)	18.09 (14.554)
	Median	20.95	14.01
	Q1, Q3	9.28, 35.99	5.63, 28.16
	Min, Max	0.1, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for Physical Well-Being Score (months)	n (missing)	605 (0)	389 (0)
	Mean (SD)	22.90 (14.983)	18.09 (14.554)
	Median	20.95	14.01
	Q1, Q3	9.28, 35.99	5.63, 28.16
	Min, Max	0.1, 60.2	0.6, 59.3
Observation Time for Social/Family Well-Being Score (months)	n (missing)	605 (0)	389 (0)
	Mean (SD)	22.90 (14.983)	18.09 (14.554)
	Median	20.95	14.01
	Q1, Q3	9.28, 35.99	5.63, 28.16
	Min, Max	0.1, 60.2	0.6, 59.3

Follow-up duration is time to last non-missing assessment.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observation Time for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=603)	Placebo + Letrozole (N=389)
Observation Time for EQ-5D VAS (months)	n (missing)	603 (0)	389 (0)
	Mean (SD)	22.87 (15.010)	17.98 (14.549)
	Median	20.95	13.91
	Q1, Q3	9.24, 35.76	5.63, 28.09
	Min, Max	0.1, 60.2	0.6, 59.3

Follow-up duration is time to last non-missing assessment.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observation Time for Safety
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Observation Time for Safety (months)	n (missing)	612 (0)	393 (0)
	Mean (SD)	30.74 (26.635)	20.99 (19.364)
	Median	21.63	14.90
	Q1, Q3	10.15, 45.56	6.55, 29.01
	Min, Max	0.1, 102.6	0.4, 104.1

Follow-up duration is defined as date of first active therapy date until date of last active therapy date + 28 days. It is shortened to death date if it occured earlier.

Anhang 4-G 2.3: Erste Folgetherapie

Anhang 4-G 2.3.1: Jegliche systemischen Behandlungen – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Summary of First Follow-Up Systhemic Therapy
Intent to Treat Set

Any Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613) n (%)	Placebo + Letrozole (N=393) n (%)
Subjects with at least one therapy	407 (66.4)	306 (77.9)
FULVESTRANT	98 (16.0)	70 (17.8)
EXEMESTANE	60 (9.8)	55 (14.0)
CAPECITABINE	60 (9.8)	39 (9.9)
LETROZOLE	62 (10.1)	35 (8.9)
EVEROLIMUS	34 (5.5)	32 (8.1)
PACLITAXEL	36 (5.9)	24 (6.1)
PALBOCICLIB	18 (2.9)	19 (4.8)
DOCETAXEL	16 (2.6)	20 (5.1)
BLINDED THERAPY	11 (1.8)	15 (3.8)
CYCLOPHOSPHAMIDE	12 (2.0)	12 (3.1)
TAMOXIFEN	14 (2.3)	8 (2.0)
DOXORUBICIN	7 (1.1)	8 (2.0)
INVESTIGATIONAL DRUG	7 (1.1)	7 (1.8)
VINORELBINE	5 (0.8)	6 (1.5)
EPIRUBICIN	5 (0.8)	4 (1.0)
TAMOXIFEN CITRATE	8 (1.3)	1 (0.3)
CARBOPLATIN	5 (0.8)	3 (0.8)
TOREMIFENE	5 (0.8)	3 (0.8)
GEMCITABINE	3 (0.5)	4 (1.0)
PACLITAXEL ALBUMIN	5 (0.8)	2 (0.5)
XELODA	1 (0.2)	6 (1.5)
FLUOROURACIL	3 (0.5)	3 (0.8)
ANASTROZOLE	3 (0.5)	2 (0.5)
BEVACIZUMAB	3 (0.5)	2 (0.5)
HERBAL PREPARATION	1 (0.2)	4 (1.0)
TRASTUZUMAB	3 (0.5)	2 (0.5)
PACLITAXEL LIPOSOME	2 (0.3)	2 (0.5)
VINORELBINE TARTRATE	0	4 (1.0)
ABEMACICLIB	2 (0.3)	1 (0.3)
AROMASIN	0	3 (0.8)
CISPLATIN	2 (0.3)	1 (0.3)
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	3 (0.5)	0
FULVESTRANT INJECTION	0	3 (0.8)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	3 (0.5)	0
METHOTREXATE	1 (0.2)	2 (0.5)
PIRARUBICIN	1 (0.2)	2 (0.5)
TEGAFUR	1 (0.2)	2 (0.5)
AMCENESTRANT	2 (0.3)	0
BICALUTAMIDE	0	2 (0.5)
CHIDAMIDE	1 (0.2)	1 (0.3)
ERIBULIN	2 (0.3)	0
ETOPOSIDE	1 (0.2)	1 (0.3)
FASLODEX	1 (0.2)	1 (0.3)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	1 (0.3)
NEDAPLATIN	1 (0.2)	1 (0.3)
PERTUZUMAB	0	2 (0.5)
TOREMIFENE CITRATE	1 (0.2)	1 (0.3)
XENTUZUMAB	0	2 (0.5)
ZOLEDRONIC ACID	2 (0.3)	0
5 FU	0	1 (0.3)
ABRAXANE	0	1 (0.3)
ADRIBLASTINA	0	1 (0.3)
AFINITOR	0	1 (0.3)
ALISERTIB	1 (0.2)	0
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	0	1 (0.3)
ATEZOLIZUMAB	1 (0.2)	0
BUPARLISIB	0	1 (0.3)
CIMETIDINE	1 (0.2)	0

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Summary of First Follow-Up Systhemic Therapy
Intent to Treat Set

Any Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613) n (%)	Placebo + Letrozole (N=393) n (%)
CIS-PLATINUM	1 (0.2)	0
CISPLATIN;DOCETAXEL	1 (0.2)	0
CISPLATIN;PACLITAXEL	0	1 (0.3)
DENOSUMAB	1 (0.2)	0
DEXRAZOXANE HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	0
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	0
DISODIUM CANTHARIDINATE	0	1 (0.3)
DOCETAXEL LIPOSOME	0	1 (0.3)
ENDOXAN [CYCLOPHOSPHAMIDE]	0	1 (0.3)
ENTINOSTAT	1 (0.2)	0
ESOMEPRAZOLE SODIUM	1 (0.2)	0
FARLUTAL	0	1 (0.3)
FEMARA	0	1 (0.3)
GIMERACIL;OTERACIL POTASSIUM;TEGAFUR	1 (0.2)	0
INTAXEL [PACLITAXEL]	1 (0.2)	0
IPATASERTIB	1 (0.2)	0
IRINOTECAN	1 (0.2)	0
LETROZOL	0	1 (0.3)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN	1 (0.2)	0
LOBAPLATIN	1 (0.2)	0
LUCITANIB	1 (0.2)	0
MEDROXYPROGESTERONE ACETATE	1 (0.2)	0
MEGESTROL	1 (0.2)	0
MITOMYCIN	1 (0.2)	0
MITOXANTRONE	1 (0.2)	0
MONOSIALOTETRAHEXOSYLGANGLIOSIDE SODIUM	1 (0.2)	0
NAVELBINE	1 (0.2)	0
NIROGACESTAT	1 (0.2)	0
OXYCODONE	0	1 (0.3)
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	0
PARAPLATIN	0	1 (0.3)
PAZOPANIB	1 (0.2)	0
PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	0
PLACEBO	0	1 (0.3)
RIBONUCLEIC ACID II	1 (0.2)	0
TASELISIB	1 (0.2)	0
THYMOPENTIN	1 (0.2)	0
VELIPARIB	1 (0.2)	0
VENETOCLAX	1 (0.2)	0
ZOLEDRONIC ACID MONOHYDRATE	1 (0.2)	0

Anhang 4-G 2.3.2: Chemotherapien – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Summary of First Follow-Up Chemotherapy
Intent to Treat Set

Any Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613) n (%)	Placebo + Letrozole (N=393) n (%)
Subjects with at least one therapy	288 (47.0)	224 (57.0)
CAPECITABINE	133 (21.7)	105 (26.7)
PACLITAXEL	70 (11.4)	46 (11.7)
DOCETAXEL	22 (3.6)	27 (6.9)
CYCLOPHOSPHAMIDE	20 (3.3)	17 (4.3)
DOXORUBICIN	10 (1.6)	9 (2.3)
VINORELBINE	10 (1.6)	6 (1.5)
PACLITAXEL ALBUMIN	8 (1.3)	5 (1.3)
EPIRUBICIN	5 (0.8)	7 (1.8)
FLUOROURACIL	6 (1.0)	5 (1.3)
XELODA	2 (0.3)	9 (2.3)
CARBOPLATIN	6 (1.0)	4 (1.0)
GEMCITABINE	5 (0.8)	5 (1.3)
VINORELBINE TARTRATE	3 (0.5)	5 (1.3)
PACLITAXEL LIPOSOME	2 (0.3)	4 (1.0)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	5 (0.8)	0
METHOTREXATE	2 (0.3)	3 (0.8)
CISPLATIN	3 (0.5)	1 (0.3)
EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE	4 (0.7)	0
ERIBULIN	4 (0.7)	0
LIPOSOMAL DOXORUBICIN	4 (0.7)	0
NAVELBINE	1 (0.2)	3 (0.8)
PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	4 (0.7)	0
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	2 (0.5)
GIMERACIL;OTERACIL POTASSIUM;TEGAFUR	2 (0.3)	1 (0.3)
PIRARUBICIN	1 (0.2)	2 (0.5)
TEGAFUR	1 (0.2)	2 (0.5)
ENDOXAN [CYCLOPHOSPHAMIDE]	1 (0.2)	1 (0.3)
ETOPOSIDE	1 (0.2)	1 (0.3)
LOBAPLATIN	1 (0.2)	1 (0.3)
MITOMYCIN	2 (0.3)	0
MITOXANTRONE	1 (0.2)	1 (0.3)
NEDAPLATIN	1 (0.2)	1 (0.3)
5 FU	0	1 (0.3)
ABRAXANE	0	1 (0.3)
ADRIBLASTINA	0	1 (0.3)
AFINITOR	0	1 (0.3)
CIS-PLATINUM	1 (0.2)	0
CISPLATIN;DOCETAXEL	1 (0.2)	0
CISPLATIN;PACLITAXEL	0	1 (0.3)
CYCLOPHOSPHAMIDE MONOHYDRATE	1 (0.2)	0
CYTARABINE	1 (0.2)	0
DOCETAXEL LIPOSOME	0	1 (0.3)
GEMCITABINE;PACLITAXEL	1 (0.2)	0
INTAXEL [PACLITAXEL]	1 (0.2)	0
IRINOTECAN	1 (0.2)	0
PARAPLATIN	0	1 (0.3)
VINORELBINE BITARTRATE	0	1 (0.3)

Anhang 4-G 2.4: Gesamtüberleben

Anhang 4-G 2.4.1: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

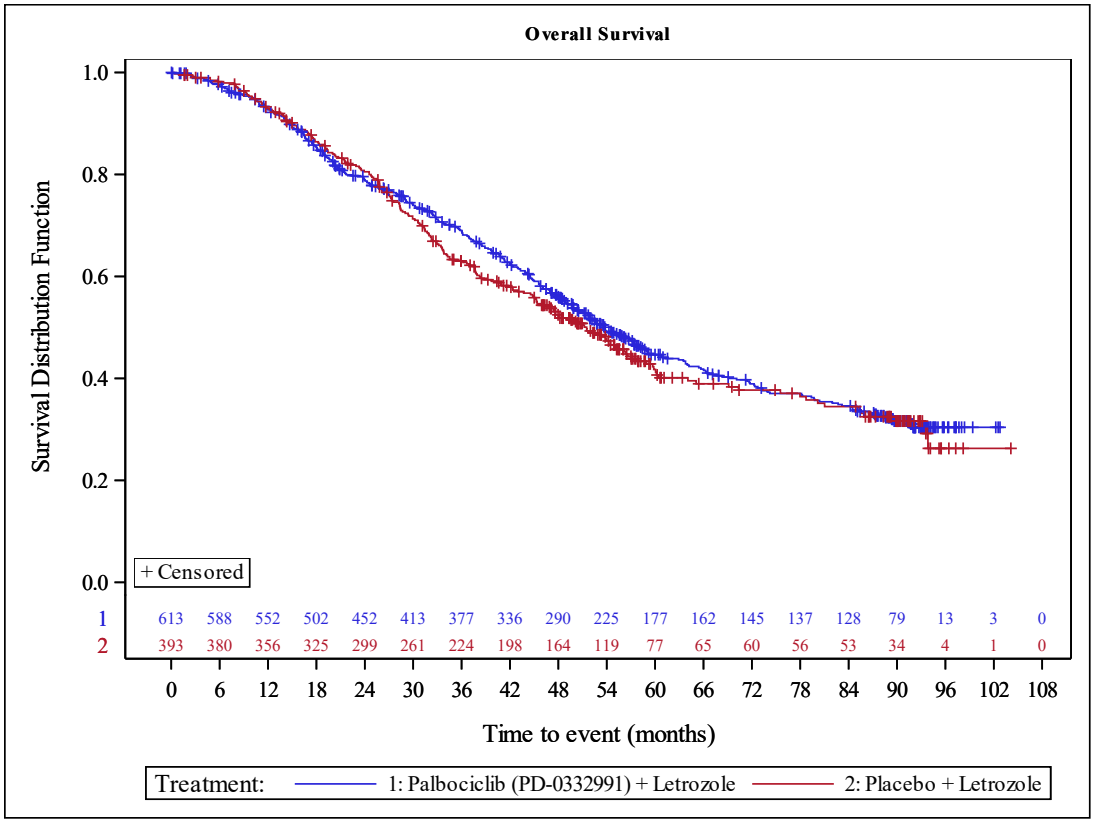
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Overall Survival
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	352 (57.4)	218 (55.5)
Unknown	41 (6.7)	35 (8.9)
Study Treatment Toxicity	2 (0.3)	1 (0.3)
Other	21 (3.4)	12 (3.1)
Missing	1 (0.2)	0
Disease Under Study	287 (46.8)	170 (43.3)
Number of censored subjects, n (%)	261 (42.6)	175 (44.5)
Subject Remains In Follow-up	184 (30.0)	118 (30.0)
Subject No Longer Being Followed For Survival	77 (12.6)	57 (14.5)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	92.7 (90.3, 94.5)	93.0 (90.0, 95.2)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	78.9 (75.4, 82.0)	80.5 (76.2, 84.2)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	69.0 (65.1, 72.6)	63.0 (57.9, 67.7)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	56.2 (52.0, 60.2)	52.5 (47.2, 57.5)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	44.7 (40.3, 48.9)	41.8 (36.2, 47.3)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	38.9 (34.6, 43.3)	37.7 (31.9, 43.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	29.1 (24.3, 32.8)	27.4 (25.1, 30.6)
Median (95% CI)	53.8 (49.8, 58.6)	51.5 (45.3, 56.6)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (93.3, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.80, 1.13)	
p-value [5]	0.5889	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.80, 1.13)	
p-value [5]	0.5639	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Anhang 4-G 2.4.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesamtüberleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.5: Progressionsfreies Überleben

Anhang 4-G 2.5.1: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (BICR)
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	295 (48.1)	214 (54.5)
Objective progression	283 (46.2)	209 (53.2)
Death without objective progression	12 (2.0)	5 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	318 (51.9)	179 (45.5)
Unacceptable gap (>30 weeks) between PD or Death to the most recent prior adequate assessment	5 (0.8)	6 (1.5)
No scans/data available	11 (1.8)	7 (1.8)
No on-study disease assessments	4 (0.7)	2 (0.5)
No adequate baseline assessments	4 (0.7)	5 (1.3)
In follow-up for progression	107 (17.5)	23 (5.9)
In follow-up for disease progression	26 (4.2)	13 (3.3)
Given new anti-cancer treatment prior to disease progression and last dose of study treatment	0	4 (1.0)
Given new anti-cancer treatment prior to disease progression	25 (4.1)	43 (10.9)
Discontinued treatment without disease progression or death	136 (22.2)	76 (19.3)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	73.2 (69.3, 76.7)	63.2 (57.7, 68.2)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	55.5 (51.1, 59.7)	43.7 (37.9, 49.4)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	44.7 (40.0, 49.2)	30.4 (24.8, 36.3)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	33.2 (27.2, 39.4)	17.2 (10.9, 24.7)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	31.3 (24.5, 38.2)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	11.2 (10.8, 13.8)	8.4 (5.8, 11.0)
Median (95% CI)	30.4 (24.9, 35.8)	16.9 (15.0, 22.2)
75%-ile (95% CI)	NE (52.5, NE)	41.5 (35.9, 47.1)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.70 (0.59, 0.84)	
p-value [5]	0.0001	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.70 (0.58, 0.84)	
p-value [5]	<.0001	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

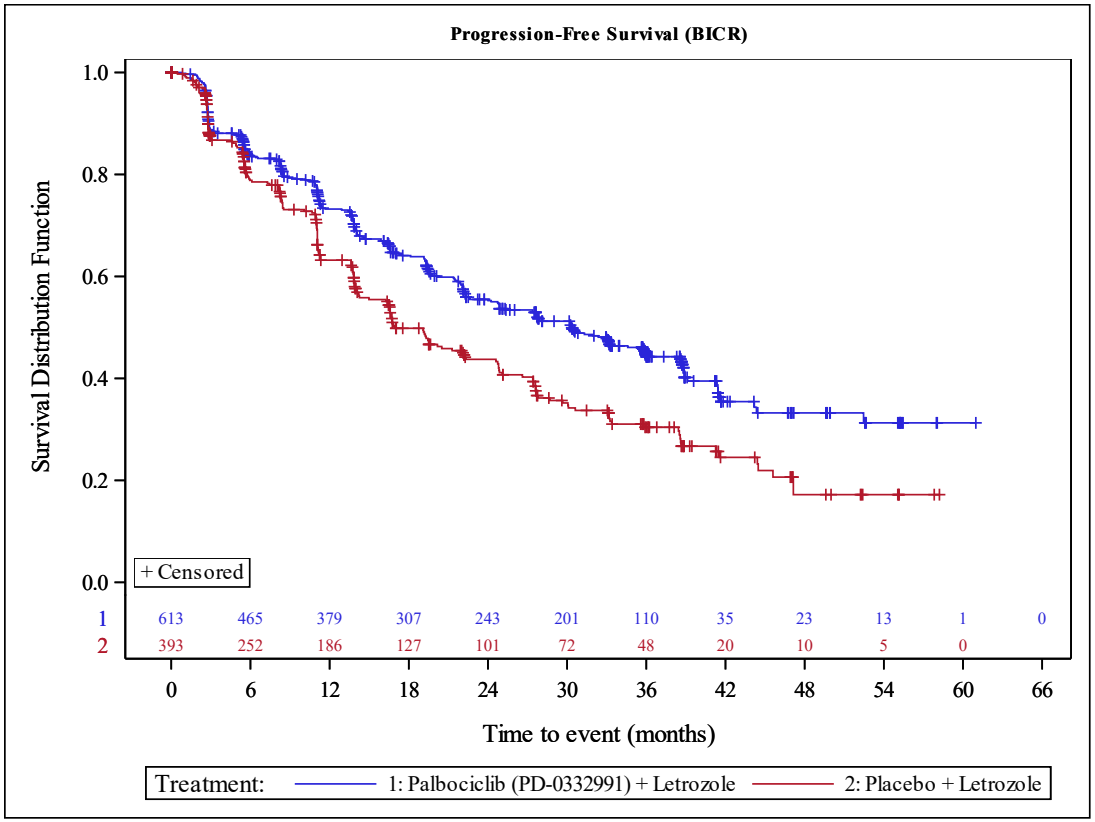
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	361 (58.9)	302 (76.8)
Objective progression	347 (56.6)	295 (75.1)
Death without objective progression	14 (2.3)	7 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	252 (41.1)	91 (23.2)
Unacceptable gap (>30 weeks) between PD or Death to the most recent prior adequate assessment	5 (0.8)	4 (1.0)
No on-study disease assessments	14 (2.3)	8 (2.0)
No adequate baseline assessments	2 (0.3)	1 (0.3)
In follow-up for progression	127 (20.7)	29 (7.4)
In follow-up for disease progression	31 (5.1)	13 (3.3)
Given new anti-cancer treatment prior to disease progression and last dose of study treatment	0	3 (0.8)
Given new anti-cancer treatment prior to disease progression	9 (1.5)	10 (2.5)
Discontinued treatment without disease progression or death	64 (10.4)	23 (5.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	70.7 (66.8, 74.3)	57.9 (52.7, 62.8)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	50.9 (46.7, 55.0)	32.1 (27.2, 37.0)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	37.2 (33.1, 41.3)	20.8 (16.7, 25.3)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	30.0 (25.0, 35.2)	11.4 (7.8, 15.9)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	13.3 (1.7, 36.9)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	11.0 (8.5, 11.2)	6.1 (5.5, 8.3)
Median (95% CI)	24.9 (22.0, 27.6)	13.9 (13.7, 16.6)
75%-ile (95% CI)	58.9 (55.4, NE)	30.2 (25.1, 36.0)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.61 (0.52, 0.71)	
p-value [5]	<.0001	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.60 (0.52, 0.71)	
p-value [5]	<.0001	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

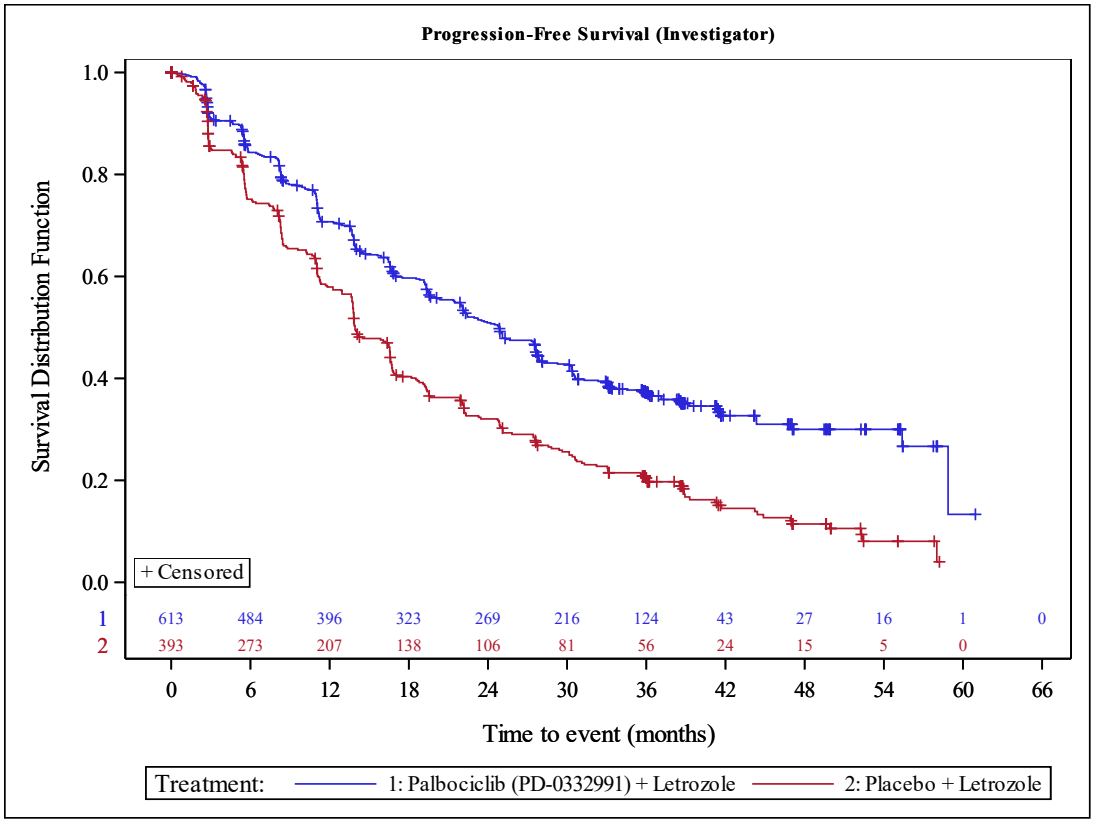
Anhang 4-G 2.5.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (BICR)
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Investigator)
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.6: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Anhang 4-G 2.6.1: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

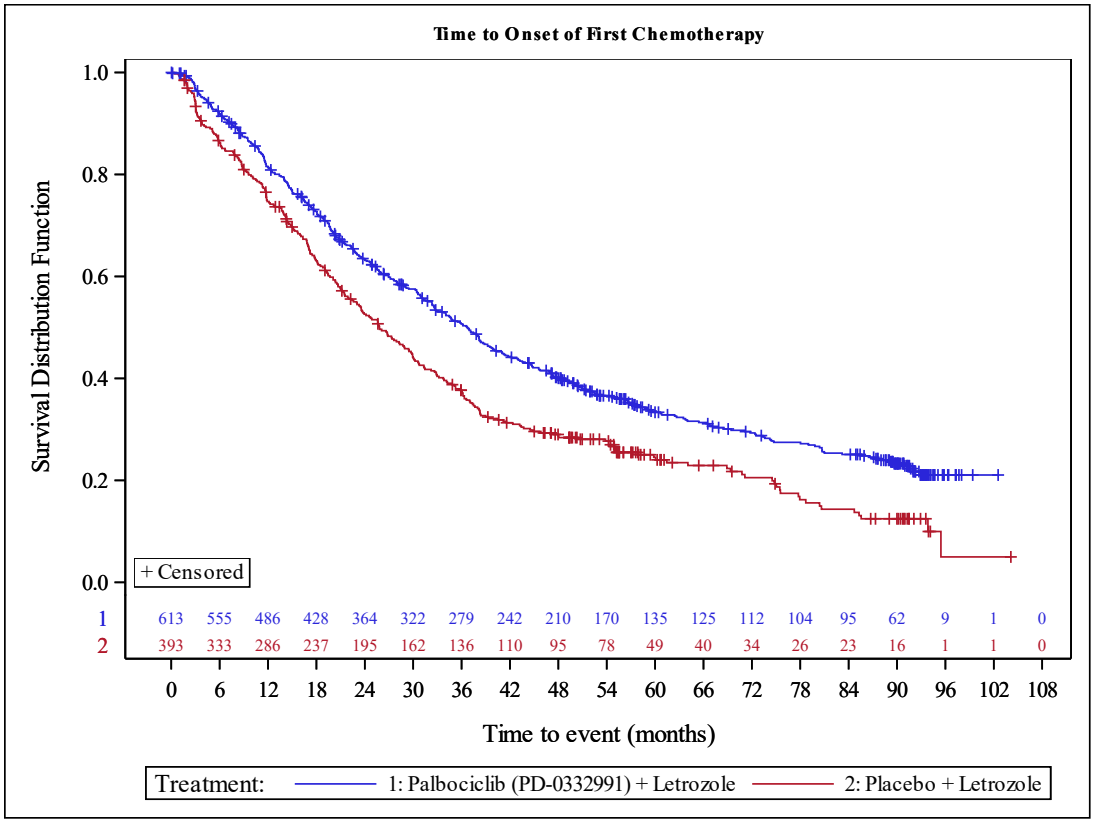
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Onset of First Chemotherapy
Intent to Treat Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=613)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	420 (68.5)	301 (76.6)
First subsequent chemotherapy	288 (47.0)	224 (57.0)
Death without subsequent chemotherapy	132 (21.5)	77 (19.6)
Number of censored subjects, n (%)	193 (31.5)	92 (23.4)
Subject Remains In Follow-up	134 (21.9)	57 (14.5)
Subject No Longer Being Followed For Survival	59 (9.6)	35 (8.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	81.6 (78.2, 84.4)	74.7 (70.1, 78.7)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	63.3 (59.3, 67.1)	52.6 (47.5, 57.5)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	50.7 (46.5, 54.7)	37.7 (32.8, 42.6)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	40.0 (36.0, 44.0)	29.0 (24.5, 33.7)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	33.4 (29.4, 37.4)	24.5 (20.1, 29.2)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	29.3 (25.4, 33.3)	20.5 (16.1, 25.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	16.4 (14.4, 18.8)	11.8 (10.2, 14.5)
Median (95% CI)	36.7 (32.6, 39.7)	25.8 (22.6, 29.7)
75%-ile (95% CI)	85.6 (72.5, NE)	59.8 (45.8, 74.5)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.73 (0.63, 0.85)	
p-value [5]	<.0001	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.73 (0.63, 0.85)	
p-value [5]	<.0001	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Anhang 4-G 2.6.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Onset of First Chemotherapy
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.7: Symptomatik anhand der EQ-5D VAS

Anhang 4-G 2.7.1: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Completion Rates for EQ-5D VAS
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=613)		Placebo + Letrozole (N=393)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
EQ-5D VAS	BASELINE	613	602 (98.2)	393	390 (99.2)
	CYCLE2_DAY1	602	584 (97.0)	387	379 (97.9)
	CYCLE3_DAY1	592	581 (98.1)	367	362 (98.6)
	CYCLE5_DAY1	540	534 (98.9)	319	316 (99.1)
	CYCLE7_DAY1	500	491 (98.2)	293	287 (98.0)
	CYCLE9_DAY1	488	478 (98.0)	276	274 (99.3)
	CYCLE11_DAY1	447	442 (98.9)	248	246 (99.2)
	CYCLE13_DAY1	400	392 (98.0)	227	223 (98.2)
	CYCLE15_DAY1	387	381 (98.4)	210	207 (98.6)
	CYCLE17_DAY1	360	349 (96.9)	177	174 (98.3)
	CYCLE19_DAY1	331	325 (98.2)	158	155 (98.1)
	CYCLE21_DAY1	318	309 (97.2)	145	142 (97.9)
	CYCLE23_DAY1	292	283 (96.9)	134	132 (98.5)
	CYCLE25_DAY1	278	271 (97.5)	122	121 (99.2)
	CYCLE27_DAY1	257	250 (97.3)	112	111 (99.1)
	CYCLE29_DAY1	234	229 (97.9)	105	104 (99.0)
	CYCLE31_DAY1	222	213 (95.9)	96	94 (97.9)
	CYCLE33_DAY1	211	206 (97.6)	89	88 (98.9)
	CYCLE35_DAY1	190	187 (98.4)	81	77 (95.1)
	CYCLE37_DAY1	165	159 (96.4)	75	75 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	145	142 (97.9)	70	69 (98.6)
	CYCLE41_DAY1	110	109 (99.1)	56	54 (96.4)
	CYCLE43_DAY1	82	81 (98.8)	45	44 (97.8)
	CYCLE45_DAY1	60	58 (96.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	47	47 (100.0)	30	27 (90.0)
	CYCLE49_DAY1	40	40 (100.0)	24	24 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	34	34 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	32	31 (96.9)	20	20 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	25	24 (96.0)	15	14 (93.3)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	413	348 (84.3)	325	280 (86.2)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=603)				Placebo + Letrozole (N=389)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EQ-5D VAS	BASELINE	598	73.8 (20.09)	0	-	387	75.6 (18.96)	0	-
	CYCLE2_DAY1	581	75.6 (18.59)	577	1.4 (14.90)	379	77.3 (17.07)	378	1.8 (12.99)
	CYCLE3_DAY1	577	76.3 (17.98)	572	1.9 (14.68)	361	77.4 (17.61)	360	1.5 (14.86)
	CYCLE5_DAY1	530	78.0 (17.29)	525	3.4 (15.67)	315	79.6 (16.35)	313	2.9 (15.05)
	CYCLE7_DAY1	488	78.3 (17.29)	484	3.6 (17.23)	286	80.7 (15.91)	285	4.0 (15.30)
	CYCLE9_DAY1	474	79.2 (17.10)	470	4.4 (16.17)	273	81.1 (14.86)	272	3.9 (15.36)
	CYCLE11_DAY1	439	80.6 (15.66)	435	5.5 (15.95)	246	81.5 (15.08)	245	4.8 (15.82)
	CYCLE13_DAY1	389	80.8 (16.04)	385	4.9 (16.80)	222	82.2 (14.86)	221	4.6 (15.17)
	CYCLE15_DAY1	378	81.9 (14.79)	374	6.1 (15.97)	206	81.9 (15.96)	205	3.9 (15.17)
	CYCLE17_DAY1	347	80.9 (16.09)	344	5.1 (16.75)	173	83.2 (13.59)	173	5.0 (15.49)
	CYCLE19_DAY1	323	81.6 (14.32)	321	5.5 (17.00)	154	82.3 (15.53)	154	4.3 (15.85)
	CYCLE21_DAY1	307	82.1 (14.67)	305	5.7 (17.27)	141	83.8 (15.02)	141	4.4 (14.32)
	CYCLE23_DAY1	280	81.8 (14.46)	278	6.3 (16.66)	131	81.6 (16.56)	131	2.5 (15.47)
	CYCLE25_DAY1	268	81.2 (15.53)	266	5.8 (17.86)	120	81.6 (16.82)	120	2.8 (15.26)
	CYCLE27_DAY1	248	80.8 (15.79)	246	5.5 (16.38)	110	81.4 (15.60)	110	2.6 (16.62)
	CYCLE29_DAY1	227	82.1 (14.82)	225	6.9 (17.18)	103	82.6 (15.38)	103	3.7 (14.89)
	CYCLE31_DAY1	210	81.3 (15.91)	208	6.1 (17.43)	93	83.4 (14.18)	93	4.7 (15.03)
	CYCLE33_DAY1	203	81.0 (16.06)	201	5.8 (18.04)	87	82.8 (15.12)	87	3.9 (15.72)
	CYCLE35_DAY1	185	81.4 (15.64)	183	6.0 (17.37)	77	82.1 (15.55)	77	2.7 (14.61)
	CYCLE37_DAY1	157	81.1 (15.08)	155	5.3 (17.00)	75	81.9 (16.48)	75	2.7 (16.59)
	CYCLE39_DAY1	141	81.6 (15.02)	140	5.6 (18.32)	69	82.8 (15.31)	69	1.8 (14.89)
	CYCLE41_DAY1	108	82.1 (14.82)	106	6.1 (18.38)	54	83.1 (15.54)	54	1.0 (14.51)
	CYCLE43_DAY1	81	84.0 (13.07)	79	7.2 (19.73)	44	84.9 (16.21)	44	2.4 (14.53)
	CYCLE45_DAY1	58	85.4 (12.95)	56	8.6 (21.75)	35	87.4 (16.07)	35	2.3 (15.34)
	CYCLE47_DAY1	47	85.3 (12.66)	46	9.3 (23.32)	27	86.0 (17.27)	27	-0.8 (16.28)
	CYCLE49_DAY1	40	87.2 (11.50)	40	9.6 (21.14)	24	86.0 (17.29)	24	1.5 (16.39)
	CYCLE51_DAY1	34	88.3 (11.46)	34	6.6 (15.67)	22	84.5 (17.14)	22	1.3 (17.55)
	CYCLE53_DAY1	31	88.6 (12.36)	31	6.0 (13.20)	20	85.7 (18.59)	20	2.4 (18.62)
	CYCLE55_DAY1	24	87.7 (10.44)	24	7.8 (15.42)	14	80.6 (19.56)	14	-2.9 (20.18)
	CYCLE57_DAY1	18	87.9 (11.81)	18	7.7 (11.76)	11	76.3 (24.46)	11	-8.1 (23.54)
	CYCLE59_DAY1	14	90.8 (8.31)	14	6.8 (12.55)	9	76.1 (25.08)	9	-9.2 (23.39)
	CYCLE61_DAY1	9	92.4 (4.50)	9	7.4 (15.09)	4	94.3 (1.89)	4	9.8 (13.38)
	CYCLE63_DAY1	6	92.0 (9.03)	6	7.8 (13.99)	2	87.0 (14.14)	2	13.5 (4.95)
	CYCLE65_DAY1	1	75.0 (-)	1	5.0 (-)	1	93.0 (-)	1	13.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	347	73.4 (20.43)	345	-1.2 (20.06)	279	74.0 (19.05)	279	-1.4 (16.64)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=603) N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
EQ-5D VAS	CYCLE2_DAY1		2.53 (0.49)		1.92 (0.58)	0.61 (-0.87, 2.09)	0.4176		
	CYCLE3_DAY1		2.59 (0.49)		1.96 (0.58)	0.63 (-0.84, 2.10)	0.4002		
	CYCLE5_DAY1		2.70 (0.49)		2.03 (0.57)	0.67 (-0.79, 2.13)	0.3692		
	CYCLE7_DAY1		2.81 (0.49)		2.10 (0.58)	0.71 (-0.76, 2.17)	0.3432		
	CYCLE9_DAY1		2.92 (0.49)		2.17 (0.58)	0.75 (-0.73, 2.22)	0.3225		
	CYCLE11_DAY1		3.03 (0.50)		2.24 (0.59)	0.78 (-0.72, 2.29)	0.3067		
	CYCLE13_DAY1		3.14 (0.51)		2.31 (0.61)	0.82 (-0.72, 2.37)	0.2953		
	CYCLE15_DAY1		3.25 (0.52)		2.39 (0.63)	0.86 (-0.73, 2.45)	0.2877		
	CYCLE17_DAY1		3.36 (0.54)		2.46 (0.66)	0.90 (-0.75, 2.55)	0.2834		
	CYCLE19_DAY1		3.47 (0.56)		2.53 (0.69)	0.94 (-0.77, 2.65)	0.2818		
	CYCLE21_DAY1		3.58 (0.57)		2.60 (0.72)	0.98 (-0.81, 2.76)	0.2823		
	CYCLE23_DAY1		3.69 (0.60)		2.67 (0.75)	1.02 (-0.85, 2.88)	0.2844		
	CYCLE25_DAY1		3.80 (0.62)		2.74 (0.79)	1.06 (-0.89, 3.00)	0.2877		
	CYCLE27_DAY1		3.91 (0.64)		2.81 (0.83)	1.10 (-0.94, 3.13)	0.2920		
	CYCLE29_DAY1		4.02 (0.67)		2.88 (0.87)	1.13 (-1.00, 3.27)	0.2970		
	CYCLE31_DAY1		4.13 (0.70)		2.95 (0.91)	1.17 (-1.06, 3.40)	0.3024		
	CYCLE33_DAY1		4.24 (0.72)		3.02 (0.95)	1.21 (-1.12, 3.54)	0.3081		
	CYCLE35_DAY1		4.35 (0.75)		3.10 (1.00)	1.25 (-1.18, 3.69)	0.3139		
	CYCLE37_DAY1		4.46 (0.78)		3.17 (1.04)	1.29 (-1.25, 3.83)	0.3199		
	CYCLE39_DAY1		4.57 (0.81)		3.24 (1.09)	1.33 (-1.32, 3.98)	0.3258		
	CYCLE41_DAY1		4.68 (0.85)		3.31 (1.13)	1.37 (-1.39, 4.13)	0.3317		
	CYCLE43_DAY1		4.79 (0.88)		3.38 (1.18)	1.41 (-1.47, 4.28)	0.3375		
	CYCLE45_DAY1		4.90 (0.91)		3.45 (1.23)	1.45 (-1.54, 4.43)	0.3431		
	CYCLE47_DAY1		5.01 (0.94)		3.52 (1.28)	1.48 (-1.62, 4.59)	0.3486		
	CYCLE49_DAY1		5.12 (0.98)		3.59 (1.33)	1.52 (-1.70, 4.74)	0.3540		
	CYCLE51_DAY1		5.23 (1.01)		3.66 (1.38)	1.56 (-1.78, 4.90)	0.3591		
	CYCLE53_DAY1		5.34 (1.04)		3.74 (1.43)	1.60 (-1.86, 5.06)	0.3641		
	CYCLE55_DAY1		5.45 (1.08)		3.81 (1.48)	1.64 (-1.94, 5.22)	0.3690		
	CYCLE57_DAY1		5.56 (1.11)		3.88 (1.53)	1.68 (-2.02, 5.37)	0.3736		
	CYCLE59_DAY1		5.67 (1.15)		3.95 (1.58)	1.72 (-2.10, 5.54)	0.3781		
	CYCLE61_DAY1		5.78 (1.18)		4.02 (1.63)	1.76 (-2.18, 5.70)	0.3824		
	CYCLE63_DAY1		5.89 (1.22)		4.09 (1.68)	1.79 (-2.27, 5.86)	0.3866		
	CYCLE65_DAY1		5.99 (1.25)		4.16 (1.73)	1.83 (-2.35, 6.02)	0.3906		
	OVERALL	597	3.40 (0.54)	387	2.48 (0.67)	0.91 (-0.75, 2.58)	0.2826	0.07 (-0.06, 0.20)	0.2893

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=603)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	208 (34.5)	129 (33.2)
Number of censored subjects, n (%)	395 (65.5)	260 (66.8)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	69.7 (65.7, 73.4)	68.8 (63.5, 73.5)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	62.6 (58.1, 66.7)	61.1 (54.9, 66.7)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	59.4 (54.7, 63.9)	55.0 (47.6, 61.8)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	57.7 (52.5, 62.6)	52.0 (43.8, 59.5)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	57.7 (52.5, 62.6)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	7.4 (5.6, 10.6)	7.4 (3.7, 9.5)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (35.3, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.88 (0.70, 1.10)	
p-value [5]	0.2679	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.88 (0.70, 1.10)	
p-value [5]	0.2613	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

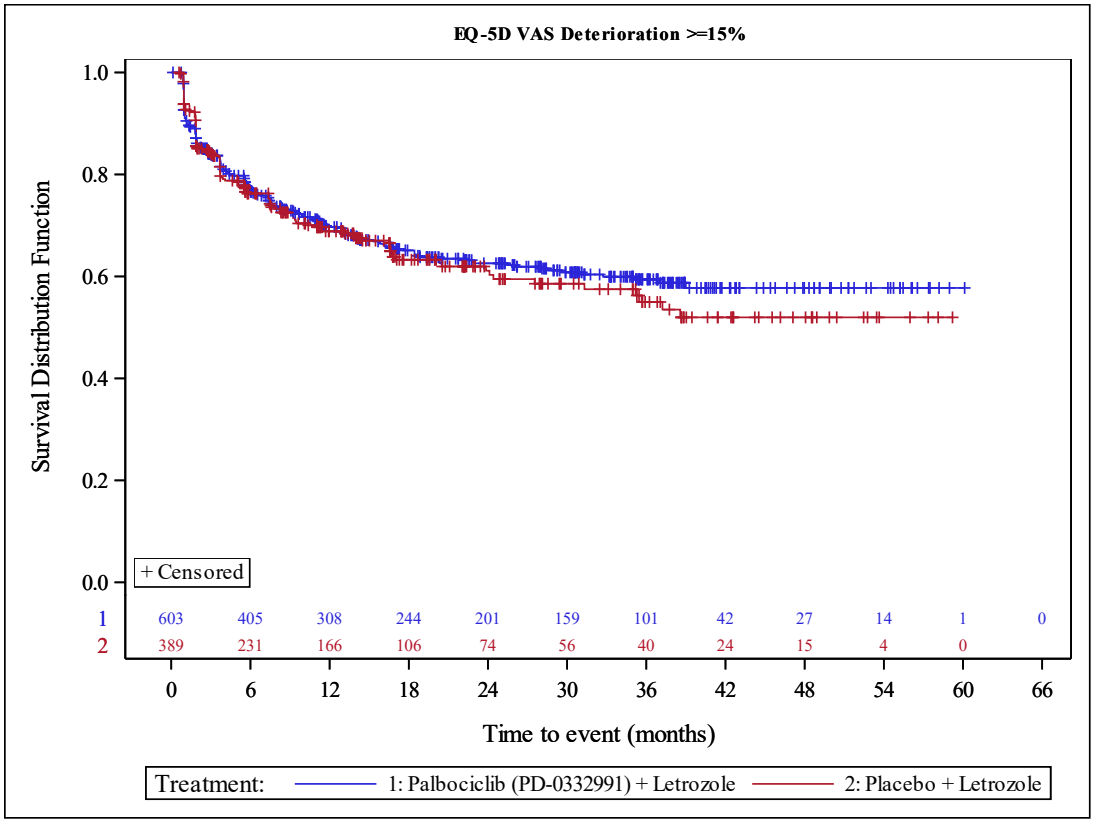
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=603)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	309 (51.2)	187 (48.1)
Number of censored subjects, n (%)	294 (48.8)	202 (51.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	53.2 (48.9, 57.2)	52.9 (47.4, 58.0)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	46.3 (41.9, 50.6)	47.1 (41.2, 52.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	41.5 (36.8, 46.1)	42.2 (35.4, 48.8)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	40.7 (35.9, 45.5)	37.5 (29.7, 45.2)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.9, 2.8)	1.9 (1.8, 2.0)
Median (95% CI)	15.8 (11.3, 25.3)	17.0 (9.2, 27.5)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.79, 1.14)	
p-value [5]	0.6084	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.95 (0.79, 1.15)	
p-value [5]	0.6334	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

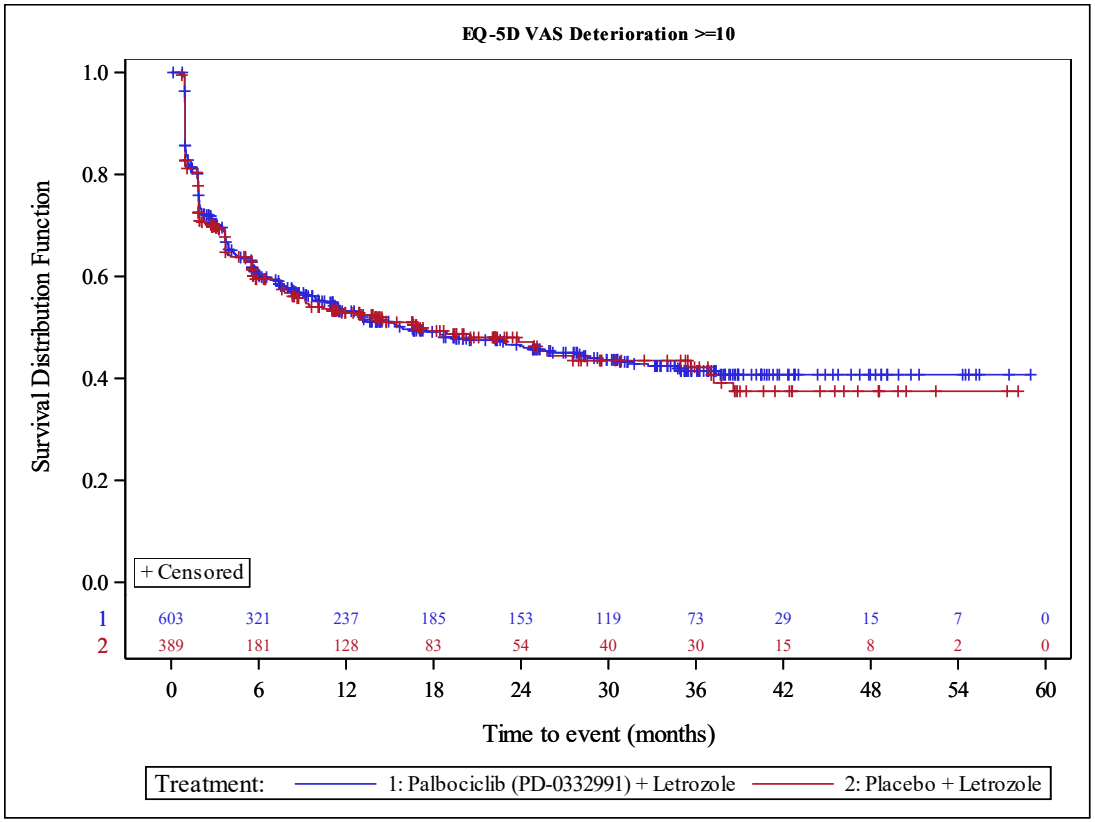
Anhang 4-G 2.7.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

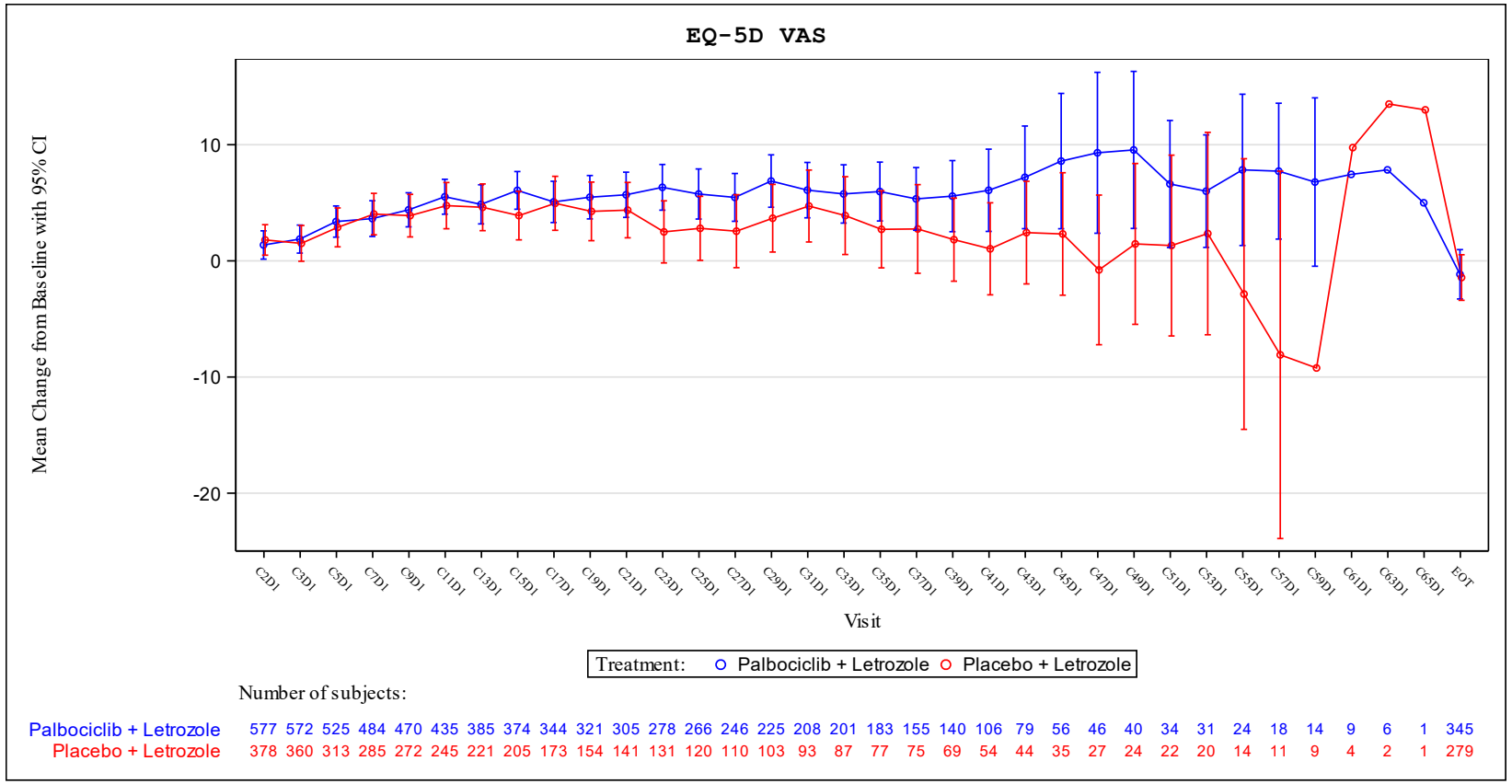
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.7.3: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for EQ-5D VAS
PRO Analysis Set



95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Anhang 4-G 2.8: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

Anhang 4-G 2.8.1: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Completion Rates for FACT-B Total Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=613)		Placebo + Letrozole (N=393)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
FACT-B Total Score	BASELINE	613	601 (98.0)	393	389 (99.0)
	CYCLE2_DAY1	602	584 (97.0)	387	378 (97.7)
	CYCLE3_DAY1	592	573 (96.8)	367	360 (98.1)
	CYCLE5_DAY1	540	531 (98.3)	319	312 (97.8)
	CYCLE7_DAY1	500	493 (98.6)	293	285 (97.3)
	CYCLE9_DAY1	488	477 (97.7)	276	270 (97.8)
	CYCLE11_DAY1	447	436 (97.5)	248	242 (97.6)
	CYCLE13_DAY1	400	389 (97.3)	227	221 (97.4)
	CYCLE15_DAY1	387	380 (98.2)	210	204 (97.1)
	CYCLE17_DAY1	360	351 (97.5)	177	171 (96.6)
	CYCLE19_DAY1	331	321 (97.0)	158	153 (96.8)
	CYCLE21_DAY1	318	308 (96.9)	145	140 (96.6)
	CYCLE23_DAY1	292	281 (96.2)	134	130 (97.0)
	CYCLE25_DAY1	278	270 (97.1)	122	119 (97.5)
	CYCLE27_DAY1	257	253 (98.4)	112	109 (97.3)
	CYCLE29_DAY1	234	228 (97.4)	105	101 (96.2)
	CYCLE31_DAY1	222	215 (96.8)	96	94 (97.9)
	CYCLE33_DAY1	211	206 (97.6)	89	85 (95.5)
	CYCLE35_DAY1	190	187 (98.4)	81	78 (96.3)
	CYCLE37_DAY1	166	161 (97.0)	75	75 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	145	141 (97.2)	70	69 (98.6)
	CYCLE41_DAY1	110	110 (100.0)	56	56 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	81	80 (98.8)	45	45 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	60	57 (95.0)	35	35 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	47	46 (97.9)	29	27 (93.1)
	CYCLE49_DAY1	40	40 (100.0)	24	24 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	34	34 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	32	31 (96.9)	20	20 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	15	14 (93.3)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	413	350 (84.7)	324	283 (87.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for FACT-B Total Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=605)				Placebo + Letrozole (N=389)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FACT-B Total Score	BASELINE	597	103.0 (19.37)	0	-	386	104.8 (18.39)	0	-
	CYCLE2_DAY1	581	104.5 (19.65)	578	1.5 (12.63)	377	105.9 (18.46)	375	1.2 (12.28)
	CYCLE3_DAY1	570	105.0 (20.48)	565	1.5 (14.08)	359	106.0 (19.49)	357	0.9 (13.32)
	CYCLE5_DAY1	528	105.9 (20.45)	522	2.2 (14.21)	311	108.1 (18.99)	310	2.7 (13.98)
	CYCLE7_DAY1	491	106.6 (19.78)	485	2.4 (15.12)	284	108.0 (19.18)	283	2.5 (14.08)
	CYCLE9_DAY1	474	106.2 (20.22)	468	2.0 (14.63)	269	108.3 (19.28)	267	2.1 (15.71)
	CYCLE11_DAY1	434	106.8 (20.38)	429	2.1 (15.89)	241	108.4 (20.13)	239	2.4 (15.52)
	CYCLE13_DAY1	386	106.4 (21.60)	382	1.8 (16.59)	220	108.8 (19.58)	218	2.2 (15.76)
	CYCLE15_DAY1	378	106.6 (20.83)	374	1.6 (15.68)	203	108.8 (20.06)	202	2.2 (16.79)
	CYCLE17_DAY1	348	106.5 (21.25)	342	1.4 (15.30)	170	108.9 (19.01)	169	1.9 (16.29)
	CYCLE19_DAY1	318	106.7 (21.18)	313	1.2 (15.76)	153	107.9 (19.73)	152	1.5 (17.14)
	CYCLE21_DAY1	305	107.7 (20.70)	301	1.5 (15.80)	139	110.7 (19.00)	138	3.0 (16.12)
	CYCLE23_DAY1	278	107.3 (20.68)	274	1.8 (15.25)	129	107.4 (20.86)	129	0.0 (16.25)
	CYCLE25_DAY1	267	106.9 (20.68)	264	1.3 (15.73)	118	109.6 (20.19)	117	2.3 (15.81)
	CYCLE27_DAY1	251	106.0 (21.22)	247	0.4 (15.90)	108	107.9 (21.02)	107	1.0 (16.78)
	CYCLE29_DAY1	225	105.6 (21.57)	221	0.0 (16.91)	100	108.6 (19.43)	99	1.2 (16.86)
	CYCLE31_DAY1	212	105.7 (22.39)	210	0.5 (17.08)	94	107.3 (19.88)	93	0.1 (15.53)
	CYCLE33_DAY1	204	105.5 (21.93)	202	0.1 (17.00)	85	108.4 (19.30)	85	0.6 (15.83)
	CYCLE35_DAY1	185	105.9 (20.55)	184	0.4 (17.30)	78	108.0 (19.08)	78	0.9 (16.62)
	CYCLE37_DAY1	159	106.2 (20.54)	158	0.5 (18.46)	75	107.6 (20.62)	74	0.1 (16.82)
	CYCLE39_DAY1	139	105.8 (19.85)	138	-0.3 (17.84)	69	108.5 (18.36)	68	-0.2 (15.64)
	CYCLE41_DAY1	108	105.0 (20.42)	106	-1.0 (18.40)	56	109.0 (17.74)	56	-0.5 (16.33)
	CYCLE43_DAY1	80	106.6 (20.33)	79	0.4 (21.31)	45	109.9 (17.49)	45	-1.6 (15.70)
	CYCLE45_DAY1	57	111.9 (19.55)	57	2.9 (21.34)	35	114.4 (17.88)	35	3.2 (17.32)
	CYCLE47_DAY1	46	109.3 (20.17)	46	0.7 (21.73)	27	114.1 (16.08)	27	1.0 (13.98)
	CYCLE49_DAY1	40	110.3 (19.40)	39	2.4 (20.70)	24	112.9 (17.01)	24	4.5 (12.78)
	CYCLE51_DAY1	34	110.8 (21.04)	34	1.5 (20.67)	22	113.2 (18.64)	22	4.1 (15.89)
	CYCLE53_DAY1	31	111.1 (22.30)	31	0.5 (19.43)	20	113.7 (17.31)	20	4.9 (17.08)
	CYCLE55_DAY1	23	109.5 (21.36)	23	4.9 (20.89)	14	110.0 (21.51)	14	-0.3 (16.17)
	CYCLE57_DAY1	18	108.1 (21.06)	18	3.5 (20.79)	11	113.7 (19.62)	11	2.7 (14.13)
	CYCLE59_DAY1	14	113.4 (20.12)	14	8.7 (24.03)	9	111.1 (17.73)	9	1.8 (15.32)
	CYCLE61_DAY1	9	106.9 (19.48)	9	2.6 (23.41)	4	119.4 (20.60)	4	11.3 (15.96)
	CYCLE63_DAY1	6	113.3 (21.74)	6	10.5 (26.35)	2	109.3 (36.30)	2	10.1 (9.78)
	CYCLE65_DAY1	1	97.0 (-)	1	-9.8 (-)	1	137.0 (-)	1	19.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	350	97.6 (22.59)	346	-5.7 (17.52)	282	100.4 (23.46)	282	-4.0 (19.25)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-B Total Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=605) N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
FACT-B Total Score	CYCLE2_DAY1		1.44 (0.51)		1.21 (0.60)	0.23 (-1.28, 1.75)	0.7645		
	CYCLE3_DAY1		1.29 (0.51)		1.09 (0.60)	0.21 (-1.31, 1.73)	0.7890		
	CYCLE5_DAY1		0.99 (0.52)		0.83 (0.61)	0.16 (-1.38, 1.70)	0.8396		
	CYCLE7_DAY1		0.69 (0.53)		0.58 (0.62)	0.11 (-1.47, 1.69)	0.8905		
	CYCLE9_DAY1		0.39 (0.54)		0.33 (0.64)	0.06 (-1.57, 1.69)	0.9401		
	CYCLE11_DAY1		0.09 (0.56)		0.07 (0.67)	0.01 (-1.68, 1.71)	0.9869		
	CYCLE13_DAY1		-0.21 (0.58)		-0.18 (0.70)	-0.03 (-1.81, 1.74)	0.9699		
	CYCLE15_DAY1		-0.52 (0.61)		-0.43 (0.74)	-0.08 (-1.94, 1.78)	0.9309		
	CYCLE17_DAY1		-0.82 (0.63)		-0.69 (0.78)	-0.13 (-2.09, 1.83)	0.8960		
	CYCLE19_DAY1		-1.12 (0.66)		-0.94 (0.83)	-0.18 (-2.24, 1.89)	0.8651		
	CYCLE21_DAY1		-1.42 (0.70)		-1.19 (0.88)	-0.23 (-2.41, 1.95)	0.8379		
	CYCLE23_DAY1		-1.72 (0.73)		-1.45 (0.93)	-0.28 (-2.57, 2.02)	0.8140		
	CYCLE25_DAY1		-2.02 (0.76)		-1.70 (0.98)	-0.32 (-2.74, 2.09)	0.7929		
	CYCLE27_DAY1		-2.33 (0.80)		-1.95 (1.03)	-0.37 (-2.92, 2.17)	0.7744		
	CYCLE29_DAY1		-2.63 (0.84)		-2.21 (1.09)	-0.42 (-3.10, 2.26)	0.7581		
	CYCLE31_DAY1		-2.93 (0.88)		-2.46 (1.14)	-0.47 (-3.28, 2.34)	0.7436		
	CYCLE33_DAY1		-3.23 (0.92)		-2.71 (1.20)	-0.52 (-3.46, 2.43)	0.7308		
	CYCLE35_DAY1		-3.53 (0.96)		-2.97 (1.26)	-0.57 (-3.65, 2.52)	0.7194		
	CYCLE37_DAY1		-3.84 (1.00)		-3.22 (1.32)	-0.61 (-3.84, 2.61)	0.7092		
	CYCLE39_DAY1		-4.14 (1.04)		-3.47 (1.38)	-0.66 (-4.03, 2.71)	0.7000		
	CYCLE41_DAY1		-4.44 (1.08)		-3.73 (1.44)	-0.71 (-4.22, 2.80)	0.6918		
	CYCLE43_DAY1		-4.74 (1.12)		-3.98 (1.50)	-0.76 (-4.42, 2.90)	0.6843		
	CYCLE45_DAY1		-5.04 (1.16)		-4.24 (1.56)	-0.81 (-4.61, 3.00)	0.6775		
	CYCLE47_DAY1		-5.34 (1.21)		-4.49 (1.62)	-0.86 (-4.81, 3.10)	0.6714		
	CYCLE49_DAY1		-5.65 (1.25)		-4.74 (1.68)	-0.90 (-5.00, 3.20)	0.6658		
	CYCLE51_DAY1		-5.95 (1.29)		-5.00 (1.74)	-0.95 (-5.20, 3.30)	0.6606		
	CYCLE53_DAY1		-6.25 (1.34)		-5.25 (1.81)	-1.00 (-5.40, 3.40)	0.6559		
	CYCLE55_DAY1		-6.55 (1.38)		-5.50 (1.87)	-1.05 (-5.60, 3.50)	0.6515		
	CYCLE57_DAY1		-6.85 (1.43)		-5.76 (1.93)	-1.10 (-5.80, 3.61)	0.6475		
	CYCLE59_DAY1		-7.15 (1.47)		-6.01 (2.00)	-1.15 (-6.00, 3.71)	0.6438		
	CYCLE61_DAY1		-7.46 (1.52)		-6.26 (2.06)	-1.19 (-6.20, 3.81)	0.6404		
	CYCLE63_DAY1		-7.76 (1.56)		-6.52 (2.12)	-1.24 (-6.40, 3.92)	0.6371		
	CYCLE65_DAY1		-8.06 (1.61)		-6.77 (2.19)	-1.29 (-6.60, 4.02)	0.6342		
	OVERALL	597	-0.92 (0.64)	386	-0.78 (0.80)	-0.15 (-2.14, 1.85)	0.8847	-0.01 (-0.14, 0.12)	0.8857

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=7
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	389 (64.3)	220 (56.6)
Number of censored subjects, n (%)	216 (35.7)	169 (43.4)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	41.7 (37.6, 45.8)	44.0 (38.6, 49.2)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	31.9 (27.7, 36.1)	37.8 (32.1, 43.4)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	26.5 (22.3, 30.9)	30.9 (24.5, 37.6)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	24.3 (19.4, 29.5)	29.4 (22.6, 36.4)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.3, 1.9)	1.8 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	7.4 (5.6, 9.2)	8.8 (5.7, 11.2)
75%-ile (95% CI)	41.6 (26.3, NE)	NE (35.6, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.10 (0.93, 1.30)	
p-value [5]	0.2410	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.09 (0.92, 1.29)	
p-value [5]	0.2953	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	153 (25.3)	93 (23.9)
Number of censored subjects, n (%)	452 (74.7)	296 (76.1)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	79.7 (76.0, 82.9)	78.8 (73.8, 82.9)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	72.9 (68.6, 76.7)	71.3 (65.3, 76.4)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	66.7 (61.6, 71.3)	64.0 (56.4, 70.7)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	61.2 (53.5, 68.1)	60.2 (51.1, 68.1)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	61.2 (53.5, 68.1)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	19.3 (13.2, 26.6)	14.8 (11.0, 27.6)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.92 (0.71, 1.20)	
p-value [5]	0.5542	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.93 (0.71, 1.21)	
p-value [5]	0.5838	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Completion Rates for FACT-G Total Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=613)		Placebo + Letrozole (N=393)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
FACT-G Total Score	BASELINE	613	600 (97.9)	393	388 (98.7)
	CYCLE2_DAY1	602	583 (96.8)	387	380 (98.2)
	CYCLE3_DAY1	592	573 (96.8)	367	360 (98.1)
	CYCLE5_DAY1	540	530 (98.1)	319	315 (98.7)
	CYCLE7_DAY1	500	493 (98.6)	293	286 (97.6)
	CYCLE9_DAY1	488	475 (97.3)	276	270 (97.8)
	CYCLE11_DAY1	447	435 (97.3)	248	244 (98.4)
	CYCLE13_DAY1	400	387 (96.8)	227	221 (97.4)
	CYCLE15_DAY1	387	379 (97.9)	210	205 (97.6)
	CYCLE17_DAY1	360	351 (97.5)	177	171 (96.6)
	CYCLE19_DAY1	331	319 (96.4)	158	153 (96.8)
	CYCLE21_DAY1	318	308 (96.9)	145	142 (97.9)
	CYCLE23_DAY1	292	281 (96.2)	134	130 (97.0)
	CYCLE25_DAY1	278	269 (96.8)	122	120 (98.4)
	CYCLE27_DAY1	257	252 (98.1)	112	110 (98.2)
	CYCLE29_DAY1	234	225 (96.2)	105	103 (98.1)
	CYCLE31_DAY1	222	215 (96.8)	96	94 (97.9)
	CYCLE33_DAY1	211	206 (97.6)	89	85 (95.5)
	CYCLE35_DAY1	190	187 (98.4)	81	78 (96.3)
	CYCLE37_DAY1	166	161 (97.0)	75	75 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	145	141 (97.2)	70	70 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	110	110 (100.0)	56	56 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	81	80 (98.8)	45	44 (97.8)
	CYCLE45_DAY1	60	57 (95.0)	35	35 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	47	46 (97.9)	29	27 (93.1)
	CYCLE49_DAY1	40	40 (100.0)	24	24 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	34	34 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	32	31 (96.9)	20	20 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	15	14 (93.3)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	413	350 (84.7)	324	282 (87.0)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for FACT-G Total Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=605)				Placebo + Letrozole (N=389)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FACT-G Total Score	BASELINE	596	79.1 (15.82)	0	-	385	80.8 (15.25)	0	-
	CYCLE2_DAY1	580	79.7 (16.23)	577	0.7 (11.01)	379	81.0 (15.28)	375	0.2 (10.53)
	CYCLE3_DAY1	570	80.0 (16.66)	564	0.7 (11.95)	359	80.9 (15.98)	356	-0.2 (11.38)
	CYCLE5_DAY1	527	81.0 (16.71)	521	1.4 (12.29)	314	82.7 (15.42)	311	1.4 (11.74)
	CYCLE7_DAY1	491	81.8 (15.90)	483	1.9 (12.83)	285	82.7 (15.76)	282	1.5 (12.08)
	CYCLE9_DAY1	472	81.6 (16.14)	465	1.5 (12.48)	269	83.0 (15.68)	268	1.3 (13.14)
	CYCLE11_DAY1	433	82.0 (16.39)	427	1.6 (13.55)	243	83.2 (16.44)	240	1.3 (12.85)
	CYCLE13_DAY1	384	81.8 (17.22)	379	1.4 (13.94)	220	83.0 (16.02)	218	1.0 (13.23)
	CYCLE15_DAY1	377	82.1 (16.49)	373	1.3 (13.12)	204	83.3 (16.14)	202	1.2 (13.60)
	CYCLE17_DAY1	348	82.0 (16.95)	342	1.0 (12.67)	170	83.0 (15.45)	169	0.6 (13.46)
	CYCLE19_DAY1	316	82.3 (16.76)	311	1.1 (12.82)	153	82.1 (16.36)	152	0.4 (14.27)
	CYCLE21_DAY1	305	83.1 (16.31)	300	1.4 (13.19)	141	84.2 (15.73)	139	1.8 (13.54)
	CYCLE23_DAY1	278	82.9 (15.92)	273	1.4 (12.51)	129	81.6 (16.97)	129	-1.0 (12.75)
	CYCLE25_DAY1	266	82.5 (16.12)	262	0.9 (12.92)	119	83.3 (16.56)	118	0.9 (13.04)
	CYCLE27_DAY1	250	81.6 (16.69)	246	0.0 (13.20)	109	81.7 (16.95)	108	-0.4 (13.47)
	CYCLE29_DAY1	222	81.5 (17.09)	219	0.2 (14.02)	102	82.4 (15.57)	101	-0.1 (13.48)
	CYCLE31_DAY1	212	81.2 (17.64)	209	-0.0 (13.81)	94	81.3 (16.23)	93	-1.0 (12.20)
	CYCLE33_DAY1	204	81.2 (17.09)	201	-0.3 (13.49)	85	82.5 (15.80)	85	-0.5 (12.63)
	CYCLE35_DAY1	185	81.4 (16.42)	183	-0.2 (14.56)	78	82.3 (15.34)	78	-0.2 (13.42)
	CYCLE37_DAY1	159	81.6 (15.87)	157	-0.1 (14.77)	75	81.6 (16.85)	74	-1.3 (14.08)
	CYCLE39_DAY1	139	81.4 (15.56)	138	-0.8 (14.64)	70	82.5 (14.61)	69	-1.3 (12.39)
	CYCLE41_DAY1	108	80.9 (15.76)	106	-1.1 (14.81)	56	83.5 (13.91)	56	-1.3 (12.85)
	CYCLE43_DAY1	80	82.0 (15.91)	79	-0.3 (17.17)	44	83.7 (14.78)	44	-2.5 (12.78)
	CYCLE45_DAY1	57	86.8 (14.40)	57	2.0 (17.09)	35	87.6 (14.20)	35	1.0 (13.25)
	CYCLE47_DAY1	46	84.8 (15.07)	46	0.0 (17.99)	27	87.1 (12.74)	27	-0.3 (11.66)
	CYCLE49_DAY1	40	85.5 (15.34)	39	1.6 (16.92)	24	86.9 (13.43)	24	2.4 (10.42)
	CYCLE51_DAY1	34	85.6 (16.14)	34	0.7 (17.54)	22	86.7 (14.58)	22	2.1 (11.93)
	CYCLE53_DAY1	31	86.0 (17.00)	31	0.1 (17.17)	20	87.1 (13.23)	20	2.8 (12.91)
	CYCLE55_DAY1	23	83.9 (17.08)	23	3.6 (18.70)	14	84.9 (17.07)	14	-0.3 (12.87)
	CYCLE57_DAY1	18	83.8 (16.96)	18	2.9 (19.61)	11	87.8 (15.07)	11	1.6 (11.10)
	CYCLE59_DAY1	14	87.4 (17.06)	14	6.7 (23.08)	9	84.8 (15.71)	9	0.4 (12.90)
	CYCLE61_DAY1	9	81.9 (16.58)	9	1.0 (23.52)	4	90.7 (19.42)	4	6.8 (13.14)
	CYCLE63_DAY1	6	87.4 (19.66)	6	7.8 (28.43)	2	82.8 (31.35)	2	6.6 (6.25)
	CYCLE65_DAY1	1	73.0 (-)	1	-8.8 (-)	1	105.0 (-)	1	11.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	350	74.0 (18.27)	347	-4.9 (14.73)	281	76.1 (19.19)	280	-4.5 (16.13)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-G Total Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=605) N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
FACT-G Total Score	CYCLE2_DAY1		0.73 (0.43)		0.29 (0.50)	0.43 (-0.85, 1.71)	0.5076		
	CYCLE3_DAY1		0.61 (0.43)		0.18 (0.50)	0.43 (-0.85, 1.71)	0.5072		
	CYCLE5_DAY1		0.39 (0.43)		-0.04 (0.51)	0.44 (-0.86, 1.73)	0.5096		
	CYCLE7_DAY1		0.17 (0.44)		-0.27 (0.52)	0.44 (-0.88, 1.76)	0.5162		
	CYCLE9_DAY1		-0.05 (0.45)		-0.49 (0.54)	0.44 (-0.92, 1.80)	0.5263		
	CYCLE11_DAY1		-0.27 (0.47)		-0.72 (0.56)	0.44 (-0.97, 1.85)	0.5393		
	CYCLE13_DAY1		-0.50 (0.48)		-0.94 (0.58)	0.44 (-1.03, 1.91)	0.5543		
	CYCLE15_DAY1		-0.72 (0.50)		-1.16 (0.61)	0.45 (-1.09, 1.99)	0.5705		
	CYCLE17_DAY1		-0.94 (0.52)		-1.39 (0.65)	0.45 (-1.17, 2.07)	0.5873		
	CYCLE19_DAY1		-1.16 (0.55)		-1.61 (0.68)	0.45 (-1.25, 2.15)	0.6042		
	CYCLE21_DAY1		-1.38 (0.57)		-1.84 (0.72)	0.45 (-1.34, 2.24)	0.6208		
	CYCLE23_DAY1		-1.61 (0.60)		-2.06 (0.76)	0.45 (-1.43, 2.34)	0.6369		
	CYCLE25_DAY1		-1.83 (0.63)		-2.29 (0.80)	0.46 (-1.53, 2.44)	0.6523		
	CYCLE27_DAY1		-2.05 (0.66)		-2.51 (0.85)	0.46 (-1.63, 2.55)	0.6669		
	CYCLE29_DAY1		-2.27 (0.69)		-2.73 (0.89)	0.46 (-1.73, 2.66)	0.6807		
	CYCLE31_DAY1		-2.50 (0.72)		-2.96 (0.94)	0.46 (-1.84, 2.77)	0.6936		
	CYCLE33_DAY1		-2.72 (0.75)		-3.18 (0.98)	0.47 (-1.95, 2.88)	0.7057		
	CYCLE35_DAY1		-2.94 (0.78)		-3.41 (1.03)	0.47 (-2.06, 3.00)	0.7171		
	CYCLE37_DAY1		-3.16 (0.82)		-3.63 (1.08)	0.47 (-2.17, 3.11)	0.7277		
	CYCLE39_DAY1		-3.38 (0.85)		-3.86 (1.13)	0.47 (-2.29, 3.23)	0.7376		
	CYCLE41_DAY1		-3.61 (0.88)		-4.08 (1.18)	0.47 (-2.40, 3.35)	0.7469		
	CYCLE43_DAY1		-3.83 (0.92)		-4.30 (1.23)	0.48 (-2.52, 3.47)	0.7555		
	CYCLE45_DAY1		-4.05 (0.95)		-4.53 (1.28)	0.48 (-2.64, 3.59)	0.7636		
	CYCLE47_DAY1		-4.27 (0.99)		-4.75 (1.33)	0.48 (-2.76, 3.72)	0.7712		
	CYCLE49_DAY1		-4.49 (1.02)		-4.98 (1.38)	0.48 (-2.88, 3.84)	0.7783		
	CYCLE51_DAY1		-4.72 (1.06)		-5.20 (1.43)	0.48 (-3.00, 3.97)	0.7850		
	CYCLE53_DAY1		-4.94 (1.09)		-5.43 (1.48)	0.49 (-3.12, 4.09)	0.7913		
	CYCLE55_DAY1		-5.16 (1.13)		-5.65 (1.53)	0.49 (-3.24, 4.22)	0.7972		
	CYCLE57_DAY1		-5.38 (1.17)		-5.87 (1.59)	0.49 (-3.36, 4.34)	0.8028		
	CYCLE59_DAY1		-5.61 (1.20)		-6.10 (1.64)	0.49 (-3.48, 4.47)	0.8080		
	CYCLE61_DAY1		-5.83 (1.24)		-6.32 (1.69)	0.50 (-3.61, 4.60)	0.8130		
	CYCLE63_DAY1		-6.05 (1.28)		-6.55 (1.74)	0.50 (-3.73, 4.73)	0.8177		
	CYCLE65_DAY1		-6.27 (1.31)		-6.77 (1.79)	0.50 (-3.86, 4.85)	0.8221		
	OVERALL	596	-1.02 (0.53)	385	-1.47 (0.66)	0.45 (-1.20, 2.10)	0.5933	0.03 (-0.09, 0.16)	0.5967

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	410 (67.8)	249 (64.0)
Number of censored subjects, n (%)	195 (32.2)	140 (36.0)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	36.6 (32.6, 40.6)	38.3 (33.2, 43.5)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	29.9 (25.9, 34.0)	30.9 (25.5, 36.5)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	24.7 (20.6, 29.0)	22.4 (16.4, 28.9)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	23.2 (18.9, 27.8)	20.6 (14.4, 27.7)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	23.2 (18.9, 27.8)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	0.0 (0.0, 0.0)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.1 (1.0, 1.9)	1.0 (1.0, 1.8)
Median (95% CI)	5.1 (3.7, 6.0)	5.5 (3.7, 7.4)
75%-ile (95% CI)	35.7 (24.8, 60.1)	33.3 (24.2, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.85, 1.17)	
p-value [5]	0.9944	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.99 (0.84, 1.16)	
p-value [5]	0.9554	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	186 (30.7)	115 (29.6)
Number of censored subjects, n (%)	419 (69.3)	274 (70.4)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	74.5 (70.6, 78.0)	74.1 (69.0, 78.5)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	67.5 (63.1, 71.5)	64.4 (58.0, 70.1)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	61.1 (56.0, 65.8)	58.4 (50.9, 65.2)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	54.8 (47.0, 61.9)	53.3 (44.4, 61.4)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	54.8 (47.0, 61.9)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	11.4 (9.5, 18.8)	10.3 (7.4, 16.6)
Median (95% CI)	NE (47.6, NE)	49.8 (37.2, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.91 (0.72, 1.15)	
p-value [5]	0.4380	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.91 (0.72, 1.15)	
p-value [5]	0.4360	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Completion Rates for Emotional Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=613)		Placebo + Letrozole (N=393)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Emotional Well-Being Score	BASELINE	613	606 (98.9)	393	391 (99.5)
	CYCLE2_DAY1	602	588 (97.7)	387	381 (98.4)
	CYCLE3_DAY1	592	579 (97.8)	367	364 (99.2)
	CYCLE5_DAY1	540	533 (98.7)	319	316 (99.1)
	CYCLE7_DAY1	500	495 (99.0)	293	288 (98.3)
	CYCLE9_DAY1	488	479 (98.2)	276	271 (98.2)
	CYCLE11_DAY1	447	440 (98.4)	248	246 (99.2)
	CYCLE13_DAY1	400	393 (98.3)	227	222 (97.8)
	CYCLE15_DAY1	387	382 (98.7)	210	206 (98.1)
	CYCLE17_DAY1	360	352 (97.8)	177	173 (97.7)
	CYCLE19_DAY1	331	324 (97.9)	158	154 (97.5)
	CYCLE21_DAY1	318	310 (97.5)	145	143 (98.6)
	CYCLE23_DAY1	292	283 (96.9)	134	131 (97.8)
	CYCLE25_DAY1	278	270 (97.1)	122	121 (99.2)
	CYCLE27_DAY1	257	253 (98.4)	112	111 (99.1)
	CYCLE29_DAY1	234	228 (97.4)	105	105 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	222	216 (97.3)	96	95 (99.0)
	CYCLE33_DAY1	211	208 (98.6)	89	86 (96.6)
	CYCLE35_DAY1	190	188 (98.9)	81	78 (96.3)
	CYCLE37_DAY1	166	162 (97.6)	75	75 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	145	143 (98.6)	70	70 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	110	110 (100.0)	56	56 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	81	80 (98.8)	45	45 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	60	58 (96.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	47	47 (100.0)	29	27 (93.1)
	CYCLE49_DAY1	40	40 (100.0)	24	24 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	34	34 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	32	31 (96.9)	20	20 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	15	14 (93.3)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	413	352 (85.2)	324	282 (87.0)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Emotional Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=605)				Placebo + Letrozole (N=389)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Emotional Well-Being Score	BASELINE	602	16.8 (4.67)	0	-	388	17.2 (4.75)	0	-
	CYCLE2_DAY1	585	17.6 (4.46)	582	0.8 (3.54)	380	18.2 (4.55)	379	1.0 (3.77)
	CYCLE3_DAY1	576	17.7 (4.74)	573	0.9 (3.91)	363	18.2 (4.51)	362	0.9 (3.86)
	CYCLE5_DAY1	530	18.1 (4.64)	527	1.2 (3.77)	315	18.6 (4.37)	314	1.3 (3.90)
	CYCLE7_DAY1	493	18.1 (4.51)	490	1.0 (3.90)	287	18.2 (4.47)	286	0.9 (4.04)
	CYCLE9_DAY1	476	18.1 (4.51)	473	1.1 (3.74)	270	18.6 (4.18)	270	1.2 (3.98)
	CYCLE11_DAY1	438	18.2 (4.49)	435	1.1 (3.97)	245	18.7 (4.43)	244	1.2 (4.18)
	CYCLE13_DAY1	390	18.3 (4.68)	387	1.3 (4.03)	221	18.4 (4.29)	220	0.9 (4.00)
	CYCLE15_DAY1	380	18.2 (4.52)	377	1.2 (4.04)	205	18.4 (4.56)	204	1.0 (3.85)
	CYCLE17_DAY1	349	18.2 (4.56)	346	1.2 (3.89)	172	18.6 (4.06)	172	1.1 (4.01)
	CYCLE19_DAY1	321	18.2 (4.60)	318	1.2 (4.07)	154	18.2 (4.47)	154	1.0 (4.04)
	CYCLE21_DAY1	307	18.5 (4.41)	305	1.5 (4.08)	142	18.9 (4.24)	142	1.5 (3.92)
	CYCLE23_DAY1	280	18.6 (4.27)	277	1.6 (3.97)	130	18.3 (4.58)	130	1.2 (4.22)
	CYCLE25_DAY1	267	18.2 (4.38)	265	1.3 (4.15)	120	18.4 (4.41)	120	1.1 (4.19)
	CYCLE27_DAY1	251	18.2 (4.37)	249	1.3 (4.08)	110	18.3 (4.63)	110	1.2 (4.39)
	CYCLE29_DAY1	225	18.3 (4.50)	223	1.4 (4.22)	104	18.3 (3.89)	104	1.2 (4.03)
	CYCLE31_DAY1	213	18.2 (4.65)	211	1.3 (4.48)	95	18.6 (4.10)	95	1.3 (3.58)
	CYCLE33_DAY1	206	18.3 (4.41)	204	1.5 (4.32)	86	18.6 (3.66)	86	1.2 (3.84)
	CYCLE35_DAY1	186	18.3 (4.28)	185	1.5 (4.33)	78	18.6 (3.93)	78	1.2 (4.34)
	CYCLE37_DAY1	160	18.0 (4.42)	159	1.3 (4.56)	75	18.3 (4.11)	75	0.8 (4.52)
	CYCLE39_DAY1	141	18.1 (3.96)	140	1.3 (4.96)	70	18.8 (3.58)	70	1.3 (4.15)
	CYCLE41_DAY1	108	18.1 (4.35)	107	1.2 (4.97)	56	18.7 (3.76)	56	0.9 (3.96)
	CYCLE43_DAY1	80	18.3 (4.53)	80	1.4 (5.93)	45	18.6 (3.48)	45	0.1 (4.40)
	CYCLE45_DAY1	58	19.3 (3.96)	58	2.1 (6.21)	35	19.9 (3.41)	35	1.8 (4.01)
	CYCLE47_DAY1	47	18.8 (4.58)	47	1.4 (6.48)	27	20.1 (3.31)	27	1.5 (3.36)
	CYCLE49_DAY1	40	19.3 (4.37)	40	2.0 (6.30)	24	19.7 (3.44)	24	1.6 (3.36)
	CYCLE51_DAY1	34	19.4 (4.45)	34	1.2 (5.37)	22	19.6 (3.90)	22	1.3 (4.26)
	CYCLE53_DAY1	31	19.5 (4.11)	31	1.1 (4.17)	20	19.6 (3.50)	20	1.3 (3.67)
	CYCLE55_DAY1	23	19.2 (5.00)	23	1.9 (5.24)	14	20.1 (4.07)	14	1.1 (3.47)
	CYCLE57_DAY1	18	18.9 (4.32)	18	1.3 (4.39)	11	20.8 (2.44)	11	1.8 (2.68)
	CYCLE59_DAY1	14	20.1 (3.60)	14	1.9 (3.69)	9	19.6 (2.40)	9	1.0 (3.12)
	CYCLE61_DAY1	9	20.1 (3.14)	9	1.6 (2.74)	4	20.0 (4.08)	4	1.8 (2.75)
	CYCLE63_DAY1	6	20.3 (3.61)	6	1.3 (3.08)	2	18.5 (7.78)	2	0.0 (0.00)
	CYCLE65_DAY1	1	18.0 (-)	1	0.0 (-)	1	24.0 (-)	1	0.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	352	15.8 (5.31)	351	-1.1 (4.60)	281	16.3 (5.46)	281	-0.8 (4.92)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Emotional Well-Being Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=605) N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Emotional Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		0.93 (0.13)		0.97 (0.15)	-0.03 (-0.42, 0.35)	0.8680		
	CYCLE3_DAY1		0.91 (0.13)		0.93 (0.15)	-0.02 (-0.40, 0.37)	0.9286		
	CYCLE5_DAY1		0.88 (0.13)		0.87 (0.15)	0.01 (-0.37, 0.39)	0.9479		
	CYCLE7_DAY1		0.84 (0.13)		0.80 (0.15)	0.04 (-0.34, 0.43)	0.8263		
	CYCLE9_DAY1		0.80 (0.13)		0.73 (0.15)	0.07 (-0.32, 0.46)	0.7127		
	CYCLE11_DAY1		0.77 (0.13)		0.66 (0.16)	0.10 (-0.30, 0.50)	0.6112		
	CYCLE13_DAY1		0.73 (0.14)		0.60 (0.16)	0.13 (-0.28, 0.55)	0.5239		
	CYCLE15_DAY1		0.69 (0.14)		0.53 (0.17)	0.16 (-0.26, 0.59)	0.4510		
	CYCLE17_DAY1		0.66 (0.14)		0.46 (0.18)	0.19 (-0.25, 0.64)	0.3913		
	CYCLE19_DAY1		0.62 (0.15)		0.39 (0.19)	0.22 (-0.24, 0.69)	0.3430		
	CYCLE21_DAY1		0.58 (0.16)		0.33 (0.20)	0.25 (-0.23, 0.74)	0.3043		
	CYCLE23_DAY1		0.55 (0.16)		0.26 (0.21)	0.28 (-0.22, 0.79)	0.2731		
	CYCLE25_DAY1		0.51 (0.17)		0.19 (0.22)	0.32 (-0.22, 0.85)	0.2481		
	CYCLE27_DAY1		0.47 (0.18)		0.13 (0.23)	0.35 (-0.22, 0.91)	0.2277		
	CYCLE29_DAY1		0.43 (0.18)		0.06 (0.24)	0.38 (-0.21, 0.96)	0.2112		
	CYCLE31_DAY1		0.40 (0.19)		-0.01 (0.25)	0.41 (-0.21, 1.02)	0.1976		
	CYCLE33_DAY1		0.36 (0.20)		-0.08 (0.26)	0.44 (-0.21, 1.08)	0.1864		
	CYCLE35_DAY1		0.32 (0.21)		-0.14 (0.28)	0.47 (-0.21, 1.14)	0.1770		
	CYCLE37_DAY1		0.29 (0.22)		-0.21 (0.29)	0.50 (-0.21, 1.20)	0.1691		
	CYCLE39_DAY1		0.25 (0.23)		-0.28 (0.30)	0.53 (-0.21, 1.27)	0.1625		
	CYCLE41_DAY1		0.21 (0.23)		-0.34 (0.32)	0.56 (-0.21, 1.33)	0.1568		
	CYCLE43_DAY1		0.18 (0.24)		-0.41 (0.33)	0.59 (-0.22, 1.39)	0.1519		
	CYCLE45_DAY1		0.14 (0.25)		-0.48 (0.34)	0.62 (-0.22, 1.45)	0.1477		
	CYCLE47_DAY1		0.10 (0.26)		-0.55 (0.36)	0.65 (-0.22, 1.52)	0.1441		
	CYCLE49_DAY1		0.07 (0.27)		-0.61 (0.37)	0.68 (-0.22, 1.58)	0.1409		
	CYCLE51_DAY1		0.03 (0.28)		-0.68 (0.39)	0.71 (-0.23, 1.64)	0.1381		
	CYCLE53_DAY1		-0.01 (0.29)		-0.75 (0.40)	0.74 (-0.23, 1.71)	0.1356		
	CYCLE55_DAY1		-0.05 (0.30)		-0.81 (0.42)	0.77 (-0.24, 1.77)	0.1334		
	CYCLE57_DAY1		-0.08 (0.31)		-0.88 (0.43)	0.80 (-0.24, 1.84)	0.1314		
	CYCLE59_DAY1		-0.12 (0.32)		-0.95 (0.44)	0.83 (-0.24, 1.90)	0.1297		
	CYCLE61_DAY1		-0.16 (0.33)		-1.02 (0.46)	0.86 (-0.25, 1.97)	0.1281		
	CYCLE63_DAY1		-0.19 (0.34)		-1.08 (0.47)	0.89 (-0.25, 2.03)	0.1267		
	CYCLE65_DAY1		-0.23 (0.35)		-1.15 (0.49)	0.92 (-0.26, 2.10)	0.1255		
	OVERALL	602	0.64 (0.15)	388	0.44 (0.18)	0.20 (-0.25, 0.66)	0.3733	0.06 (-0.07, 0.18)	0.3792

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	386 (63.8)	231 (59.4)
Number of censored subjects, n (%)	219 (36.2)	158 (40.6)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	42.3 (38.1, 46.4)	45.6 (40.2, 50.9)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	32.8 (28.7, 37.0)	31.6 (25.9, 37.5)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	27.9 (23.7, 32.3)	23.4 (17.3, 30.1)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	24.2 (18.7, 30.1)	21.6 (15.2, 28.8)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	0.0 (0.0, 0.0)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	0.0 (0.0, 0.0)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.9 (1.4, 1.9)	1.9 (1.6, 1.9)
Median (95% CI)	7.8 (6.5, 9.7)	9.3 (7.4, 12.9)
75%-ile (95% CI)	47.6 (35.4, 58.3)	32.1 (26.5, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.01 (0.85, 1.19)	
p-value [5]	0.9156	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.85, 1.18)	
p-value [5]	0.9500	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	249 (41.2)	156 (40.1)
Number of censored subjects, n (%)	356 (58.8)	233 (59.9)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	64.8 (60.6, 68.7)	65.4 (60.0, 70.3)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	55.7 (51.1, 60.0)	53.2 (46.8, 59.2)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	50.7 (45.8, 55.4)	42.7 (35.2, 49.9)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	44.9 (37.5, 52.0)	35.8 (26.0, 45.7)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	44.9 (37.5, 52.0)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	6.4 (5.5, 9.2)	5.7 (3.7, 9.2)
Median (95% CI)	40.5 (26.3, NE)	27.5 (20.3, 35.3)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.90 (0.74, 1.11)	
p-value [5]	0.3384	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.90 (0.74, 1.11)	
p-value [5]	0.3265	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Completion Rates for Functional Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=613)		Placebo + Letrozole (N=393)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Functional Well-Being Score	BASELINE	613	606 (98.9)	393	390 (99.2)
	CYCLE2_DAY1	602	588 (97.7)	387	381 (98.4)
	CYCLE3_DAY1	592	578 (97.6)	367	362 (98.6)
	CYCLE5_DAY1	540	532 (98.5)	319	316 (99.1)
	CYCLE7_DAY1	500	496 (99.2)	293	286 (97.6)
	CYCLE9_DAY1	488	480 (98.4)	276	272 (98.6)
	CYCLE11_DAY1	447	441 (98.7)	248	245 (98.8)
	CYCLE13_DAY1	400	392 (98.0)	227	223 (98.2)
	CYCLE15_DAY1	387	382 (98.7)	210	207 (98.6)
	CYCLE17_DAY1	360	352 (97.8)	177	174 (98.3)
	CYCLE19_DAY1	331	323 (97.6)	158	155 (98.1)
	CYCLE21_DAY1	318	309 (97.2)	145	142 (97.9)
	CYCLE23_DAY1	292	283 (96.9)	134	132 (98.5)
	CYCLE25_DAY1	278	271 (97.5)	122	121 (99.2)
	CYCLE27_DAY1	257	253 (98.4)	112	111 (99.1)
	CYCLE29_DAY1	234	228 (97.4)	105	105 (100.0)
	CYCLE31_DAY1	222	216 (97.3)	96	95 (99.0)
	CYCLE33_DAY1	211	208 (98.6)	89	88 (98.9)
	CYCLE35_DAY1	190	188 (98.9)	81	79 (97.5)
	CYCLE37_DAY1	166	162 (97.6)	75	75 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	145	142 (97.9)	70	70 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	110	110 (100.0)	56	56 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	81	80 (98.8)	45	45 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	60	58 (96.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	47	47 (100.0)	29	27 (93.1)
	CYCLE49_DAY1	40	40 (100.0)	24	24 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	34	34 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	32	31 (96.9)	20	20 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	15	14 (93.3)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	413	350 (84.7)	324	283 (87.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Functional Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=605)				Placebo + Letrozole (N=389)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Functional Well-Being Score	BASELINE	602	17.8 (6.19)	0	-	387	18.5 (6.09)	0	-
	CYCLE2_DAY1	585	17.8 (6.30)	584	-0.0 (4.85)	380	18.1 (6.08)	378	-0.3 (4.91)
	CYCLE3_DAY1	575	18.2 (6.18)	573	0.3 (5.09)	361	18.2 (6.00)	359	-0.3 (5.03)
	CYCLE5_DAY1	529	18.7 (6.21)	527	0.7 (4.94)	315	19.1 (5.89)	313	0.6 (5.28)
	CYCLE7_DAY1	494	18.8 (5.87)	492	0.8 (5.08)	285	19.2 (6.02)	284	0.6 (5.42)
	CYCLE9_DAY1	477	18.9 (5.81)	475	0.9 (5.31)	271	19.4 (5.91)	269	0.6 (5.82)
	CYCLE11_DAY1	439	19.0 (6.24)	437	0.9 (5.79)	244	19.2 (6.11)	242	0.5 (5.68)
	CYCLE13_DAY1	389	18.9 (6.21)	388	0.7 (5.80)	222	19.1 (6.04)	220	0.5 (5.32)
	CYCLE15_DAY1	380	19.2 (6.02)	379	0.8 (5.63)	206	19.7 (5.68)	204	0.9 (5.56)
	CYCLE17_DAY1	349	19.2 (6.06)	348	0.9 (5.34)	173	19.4 (5.45)	172	0.6 (5.47)
	CYCLE19_DAY1	320	19.4 (5.87)	319	1.0 (5.71)	155	19.2 (5.85)	154	0.5 (5.58)
	CYCLE21_DAY1	306	19.7 (5.94)	305	1.2 (5.64)	141	19.8 (5.54)	140	0.8 (5.41)
	CYCLE23_DAY1	280	19.6 (5.71)	279	1.1 (5.42)	131	18.9 (5.99)	130	-0.1 (5.07)
	CYCLE25_DAY1	268	19.5 (5.76)	267	0.9 (5.57)	120	19.5 (5.92)	119	0.7 (5.25)
	CYCLE27_DAY1	251	19.2 (5.96)	250	0.6 (5.40)	110	19.0 (6.16)	109	0.3 (5.78)
	CYCLE29_DAY1	225	19.3 (5.96)	224	0.7 (5.45)	104	19.1 (5.73)	103	0.3 (5.45)
	CYCLE31_DAY1	213	19.1 (6.11)	212	0.5 (5.45)	95	18.5 (5.43)	94	-0.1 (4.73)
	CYCLE33_DAY1	206	18.9 (5.97)	205	0.3 (5.53)	88	19.3 (5.36)	87	0.6 (5.21)
	CYCLE35_DAY1	186	19.0 (5.88)	186	0.4 (6.01)	79	19.4 (5.63)	78	0.5 (5.27)
	CYCLE37_DAY1	160	19.5 (5.50)	160	0.9 (5.93)	75	18.7 (6.21)	74	-0.2 (5.90)
	CYCLE39_DAY1	140	19.3 (5.96)	140	0.4 (6.20)	70	19.1 (5.61)	69	-0.1 (5.32)
	CYCLE41_DAY1	108	19.0 (5.88)	108	0.4 (6.41)	56	19.3 (5.27)	56	0.0 (5.65)
	CYCLE43_DAY1	80	19.9 (5.60)	80	1.1 (7.10)	45	19.5 (5.94)	45	-0.3 (5.57)
	CYCLE45_DAY1	58	20.8 (5.09)	58	1.6 (6.87)	35	21.5 (4.45)	35	1.5 (4.96)
	CYCLE47_DAY1	47	20.3 (5.16)	47	1.1 (7.43)	27	20.9 (5.40)	27	0.9 (6.06)
	CYCLE49_DAY1	40	20.6 (5.62)	40	1.7 (7.78)	24	20.2 (5.62)	24	1.3 (5.71)
	CYCLE51_DAY1	34	20.6 (5.48)	34	1.5 (6.84)	22	20.7 (6.06)	22	1.7 (6.28)
	CYCLE53_DAY1	31	20.5 (5.63)	31	1.0 (7.39)	20	20.8 (5.39)	20	2.1 (6.58)
	CYCLE55_DAY1	23	19.1 (5.97)	23	2.2 (8.59)	14	19.8 (6.10)	14	1.2 (6.29)
	CYCLE57_DAY1	18	19.4 (5.81)	18	2.3 (9.49)	11	20.5 (6.22)	11	0.7 (5.39)
	CYCLE59_DAY1	14	20.4 (6.74)	14	2.9 (11.38)	9	19.4 (7.06)	9	0.6 (5.92)
	CYCLE61_DAY1	9	18.3 (7.02)	9	2.0 (12.62)	4	22.5 (7.14)	4	3.8 (4.92)
	CYCLE63_DAY1	6	19.8 (7.99)	6	4.8 (13.96)	2	20.5 (9.19)	2	3.5 (2.12)
	CYCLE65_DAY1	1	13.0 (-)	1	1.0 (-)	1	27.0 (-)	1	2.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	350	16.6 (6.60)	349	-1.3 (6.11)	282	17.3 (6.86)	282	-1.3 (6.61)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Functional Well-Being Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=605) N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Functional Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		0.08 (0.18)		-0.03 (0.21)	0.11 (-0.41, 0.64)	0.6722		
	CYCLE3_DAY1		0.08 (0.17)		-0.04 (0.21)	0.11 (-0.41, 0.63)	0.6744		
	CYCLE5_DAY1		0.06 (0.17)		-0.05 (0.20)	0.11 (-0.41, 0.63)	0.6806		
	CYCLE7_DAY1		0.04 (0.17)		-0.07 (0.21)	0.11 (-0.42, 0.63)	0.6893		
	CYCLE9_DAY1		0.02 (0.18)		-0.08 (0.21)	0.10 (-0.43, 0.63)	0.7003		
	CYCLE11_DAY1		0.01 (0.18)		-0.09 (0.21)	0.10 (-0.44, 0.64)	0.7132		
	CYCLE13_DAY1		-0.01 (0.18)		-0.11 (0.22)	0.10 (-0.46, 0.65)	0.7274		
	CYCLE15_DAY1		-0.03 (0.19)		-0.12 (0.23)	0.10 (-0.48, 0.67)	0.7426		
	CYCLE17_DAY1		-0.04 (0.19)		-0.14 (0.24)	0.09 (-0.50, 0.69)	0.7582		
	CYCLE19_DAY1		-0.06 (0.20)		-0.15 (0.25)	0.09 (-0.53, 0.71)	0.7739		
	CYCLE21_DAY1		-0.08 (0.21)		-0.16 (0.26)	0.09 (-0.56, 0.73)	0.7893		
	CYCLE23_DAY1		-0.09 (0.21)		-0.18 (0.27)	0.09 (-0.59, 0.76)	0.8042		
	CYCLE25_DAY1		-0.11 (0.22)		-0.19 (0.28)	0.08 (-0.62, 0.79)	0.8185		
	CYCLE27_DAY1		-0.13 (0.23)		-0.21 (0.30)	0.08 (-0.66, 0.82)	0.8319		
	CYCLE29_DAY1		-0.14 (0.24)		-0.22 (0.31)	0.08 (-0.69, 0.85)	0.8446		
	CYCLE31_DAY1		-0.16 (0.25)		-0.24 (0.33)	0.07 (-0.73, 0.88)	0.8565		
	CYCLE33_DAY1		-0.18 (0.26)		-0.25 (0.34)	0.07 (-0.77, 0.91)	0.8676		
	CYCLE35_DAY1		-0.20 (0.27)		-0.26 (0.36)	0.07 (-0.81, 0.95)	0.8779		
	CYCLE37_DAY1		-0.21 (0.28)		-0.28 (0.38)	0.07 (-0.85, 0.98)	0.8876		
	CYCLE39_DAY1		-0.23 (0.29)		-0.29 (0.39)	0.06 (-0.89, 1.02)	0.8965		
	CYCLE41_DAY1		-0.25 (0.30)		-0.31 (0.41)	0.06 (-0.94, 1.06)	0.9048		
	CYCLE43_DAY1		-0.26 (0.31)		-0.32 (0.43)	0.06 (-0.98, 1.10)	0.9125		
	CYCLE45_DAY1		-0.28 (0.33)		-0.34 (0.44)	0.06 (-1.02, 1.13)	0.9197		
	CYCLE47_DAY1		-0.30 (0.34)		-0.35 (0.46)	0.05 (-1.07, 1.17)	0.9264		
	CYCLE49_DAY1		-0.31 (0.35)		-0.36 (0.48)	0.05 (-1.11, 1.21)	0.9327		
	CYCLE51_DAY1		-0.33 (0.36)		-0.38 (0.50)	0.05 (-1.16, 1.25)	0.9385		
	CYCLE53_DAY1		-0.35 (0.37)		-0.39 (0.52)	0.04 (-1.20, 1.29)	0.9440		
	CYCLE55_DAY1		-0.37 (0.39)		-0.41 (0.53)	0.04 (-1.25, 1.33)	0.9491		
	CYCLE57_DAY1		-0.38 (0.40)		-0.42 (0.55)	0.04 (-1.29, 1.37)	0.9539		
	CYCLE59_DAY1		-0.40 (0.41)		-0.44 (0.57)	0.04 (-1.34, 1.41)	0.9584		
	CYCLE61_DAY1		-0.42 (0.42)		-0.45 (0.59)	0.03 (-1.39, 1.45)	0.9627		
	CYCLE63_DAY1		-0.43 (0.44)		-0.46 (0.61)	0.03 (-1.43, 1.50)	0.9667		
	CYCLE65_DAY1		-0.45 (0.45)		-0.48 (0.63)	0.03 (-1.48, 1.54)	0.9704		
	OVERALL	602	-0.05 (0.20)	387	-0.14 (0.24)	0.09 (-0.51, 0.69)	0.7638	0.02 (-0.11, 0.15)	0.7668

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	421 (69.6)	275 (70.7)
Number of censored subjects, n (%)	184 (30.4)	114 (29.3)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	36.1 (32.1, 40.1)	31.0 (26.2, 36.0)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	28.6 (24.7, 32.7)	24.7 (19.8, 30.0)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	22.1 (18.2, 26.3)	18.5 (13.5, 24.2)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	19.0 (14.6, 23.7)	13.2 (7.4, 20.8)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	19.0 (14.6, 23.7)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.0 (1.0, 1.2)	1.0 (NE, NE)
Median (95% CI)	4.2 (3.7, 5.7)	3.6 (1.9, 3.7)
75%-ile (95% CI)	27.6 (22.8, 39.1)	22.4 (12.9, 35.0)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.89 (0.76, 1.04)	
p-value [5]	0.1481	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.88 (0.76, 1.03)	
p-value [5]	0.1296	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	270 (44.6)	167 (42.9)
Number of censored subjects, n (%)	335 (55.4)	222 (57.1)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	62.6 (58.4, 66.5)	60.5 (55.0, 65.6)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	53.8 (49.2, 58.2)	52.5 (46.2, 58.3)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	45.7 (40.7, 50.6)	42.0 (34.5, 49.3)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	39.6 (32.5, 46.7)	37.2 (28.8, 45.5)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	39.6 (32.5, 46.7)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	5.6 (3.7, 5.9)	2.9 (1.9, 5.3)
Median (95% CI)	27.9 (22.5, 37.5)	25.9 (18.4, 35.3)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (49.8, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.97 (0.79, 1.18)	
p-value [5]	0.7590	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.96 (0.79, 1.17)	
p-value [5]	0.6855	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Completion Rates for Physical Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=613)		Placebo + Letrozole (N=393)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Physical Well-Being Score	BASELINE	613	606 (98.9)	393	391 (99.5)
	CYCLE2_DAY1	602	589 (97.8)	387	382 (98.7)
	CYCLE3_DAY1	592	582 (98.3)	367	364 (99.2)
	CYCLE5_DAY1	540	535 (99.1)	319	315 (98.7)
	CYCLE7_DAY1	500	495 (99.0)	293	287 (98.0)
	CYCLE9_DAY1	488	481 (98.6)	276	273 (98.9)
	CYCLE11_DAY1	447	441 (98.7)	248	246 (99.2)
	CYCLE13_DAY1	400	390 (97.5)	227	222 (97.8)
	CYCLE15_DAY1	387	381 (98.4)	210	207 (98.6)
	CYCLE17_DAY1	360	351 (97.5)	177	174 (98.3)
	CYCLE19_DAY1	331	324 (97.9)	158	155 (98.1)
	CYCLE21_DAY1	318	309 (97.2)	145	143 (98.6)
	CYCLE23_DAY1	292	281 (96.2)	134	132 (98.5)
	CYCLE25_DAY1	278	272 (97.8)	122	121 (99.2)
	CYCLE27_DAY1	257	253 (98.4)	112	111 (99.1)
	CYCLE29_DAY1	234	228 (97.4)	105	104 (99.0)
	CYCLE31_DAY1	222	216 (97.3)	96	94 (97.9)
	CYCLE33_DAY1	211	207 (98.1)	89	88 (98.9)
	CYCLE35_DAY1	190	188 (98.9)	81	79 (97.5)
	CYCLE37_DAY1	166	162 (97.6)	75	75 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	145	143 (98.6)	70	70 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	110	110 (100.0)	56	56 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	81	80 (98.8)	45	44 (97.8)
	CYCLE45_DAY1	60	58 (96.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	47	47 (100.0)	29	27 (93.1)
	CYCLE49_DAY1	40	40 (100.0)	24	24 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	34	34 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	32	31 (96.9)	20	20 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	15	14 (93.3)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	413	352 (85.2)	324	283 (87.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Physical Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=605)				Placebo + Letrozole (N=389)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Physical Well-Being Score	BASELINE	602	22.1 (5.19)	0	-	388	22.2 (5.00)	0	-
	CYCLE2_DAY1	586	22.1 (4.89)	584	0.0 (4.03)	381	22.5 (4.57)	380	0.2 (3.79)
	CYCLE3_DAY1	579	22.2 (5.14)	576	0.0 (4.32)	363	22.7 (4.26)	362	0.3 (3.93)
	CYCLE5_DAY1	532	22.6 (4.78)	530	0.2 (4.63)	314	22.9 (4.33)	313	0.5 (4.39)
	CYCLE7_DAY1	493	22.9 (4.48)	490	0.5 (4.37)	286	23.2 (4.14)	285	0.7 (4.52)
	CYCLE9_DAY1	478	22.8 (4.51)	475	0.3 (4.33)	272	23.1 (4.41)	272	0.5 (4.59)
	CYCLE11_DAY1	439	23.0 (4.40)	436	0.3 (4.63)	245	23.4 (4.40)	244	0.7 (4.53)
	CYCLE13_DAY1	387	23.1 (4.50)	384	0.3 (4.90)	221	23.5 (4.05)	221	0.6 (4.18)
	CYCLE15_DAY1	379	23.3 (4.43)	377	0.5 (4.70)	206	23.4 (4.18)	206	0.4 (4.66)
	CYCLE17_DAY1	348	23.2 (4.56)	346	0.2 (4.77)	173	23.4 (4.02)	173	0.4 (4.79)
	CYCLE19_DAY1	321	23.2 (4.66)	319	0.2 (4.72)	155	23.3 (4.23)	155	0.3 (4.89)
	CYCLE21_DAY1	306	23.1 (4.59)	305	0.1 (4.82)	142	23.9 (3.99)	142	0.5 (4.72)
	CYCLE23_DAY1	278	23.3 (4.44)	276	0.2 (4.69)	131	23.4 (4.07)	131	0.2 (4.52)
	CYCLE25_DAY1	269	23.3 (4.35)	267	0.3 (4.73)	120	23.8 (4.15)	120	0.7 (4.40)
	CYCLE27_DAY1	251	23.2 (4.45)	249	0.1 (4.82)	110	23.3 (4.46)	110	0.3 (4.52)
	CYCLE29_DAY1	225	23.1 (4.53)	224	0.0 (5.03)	103	23.4 (3.82)	103	0.3 (4.31)
	CYCLE31_DAY1	213	23.0 (4.68)	211	-0.1 (5.00)	94	23.4 (4.32)	94	0.3 (4.56)
	CYCLE33_DAY1	205	23.0 (4.75)	203	-0.1 (5.06)	88	23.5 (4.20)	88	0.4 (4.80)
	CYCLE35_DAY1	186	23.2 (4.12)	184	0.1 (4.68)	79	23.5 (3.95)	79	0.5 (4.30)
	CYCLE37_DAY1	160	23.1 (4.37)	158	-0.1 (5.00)	75	23.4 (4.65)	75	0.4 (4.55)
	CYCLE39_DAY1	141	23.0 (3.92)	140	-0.3 (4.75)	70	23.8 (3.92)	70	0.3 (4.01)
	CYCLE41_DAY1	108	22.8 (4.27)	107	-0.6 (4.94)	56	23.8 (4.03)	56	0.2 (4.29)
	CYCLE43_DAY1	80	22.9 (4.20)	80	-0.3 (5.51)	44	24.1 (4.09)	44	0.4 (4.21)
	CYCLE45_DAY1	58	23.8 (3.94)	58	-0.0 (4.91)	35	24.6 (4.08)	35	0.7 (3.73)
	CYCLE47_DAY1	47	23.0 (4.26)	47	-0.3 (5.34)	27	24.8 (3.55)	27	0.3 (3.97)
	CYCLE49_DAY1	40	23.8 (3.56)	40	0.5 (4.68)	24	24.8 (3.37)	24	1.2 (2.99)
	CYCLE51_DAY1	34	23.7 (4.10)	34	-0.3 (5.13)	22	24.5 (3.58)	22	1.3 (3.25)
	CYCLE53_DAY1	31	23.4 (4.94)	31	-1.0 (4.90)	20	25.0 (3.31)	20	1.8 (3.43)
	CYCLE55_DAY1	23	24.0 (4.53)	23	0.6 (5.32)	14	23.9 (4.11)	14	0.4 (3.80)
	CYCLE57_DAY1	18	23.3 (4.93)	18	-0.9 (4.65)	11	24.6 (3.67)	11	0.7 (2.33)
	CYCLE59_DAY1	14	24.8 (2.72)	14	0.6 (2.27)	9	25.1 (3.69)	9	1.6 (2.79)
	CYCLE61_DAY1	9	23.6 (3.43)	9	-0.7 (2.74)	4	26.5 (3.00)	4	2.3 (2.87)
	CYCLE63_DAY1	6	25.0 (2.10)	6	0.5 (2.26)	2	25.0 (4.24)	2	1.5 (2.12)
	CYCLE65_DAY1	1	24.0 (-)	1	-1.0 (-)	1	28.0 (-)	1	0.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	352	20.3 (6.21)	352	-1.5 (5.78)	282	21.0 (5.92)	281	-0.9 (6.04)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Physical Well-Being Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=605) N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Physical Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		0.09 (0.14)		0.14 (0.16)	-0.05 (-0.46, 0.36)	0.8167		
	CYCLE3_DAY1		0.06 (0.14)		0.11 (0.16)	-0.05 (-0.46, 0.36)	0.8098		
	CYCLE5_DAY1		0.01 (0.14)		0.06 (0.16)	-0.05 (-0.47, 0.36)	0.7975		
	CYCLE7_DAY1		-0.05 (0.14)		0.01 (0.17)	-0.06 (-0.48, 0.36)	0.7878		
	CYCLE9_DAY1		-0.10 (0.14)		-0.04 (0.17)	-0.06 (-0.50, 0.37)	0.7805		
	CYCLE11_DAY1		-0.16 (0.15)		-0.09 (0.18)	-0.07 (-0.51, 0.38)	0.7755		
	CYCLE13_DAY1		-0.21 (0.15)		-0.14 (0.19)	-0.07 (-0.54, 0.40)	0.7726		
	CYCLE15_DAY1		-0.27 (0.16)		-0.19 (0.20)	-0.07 (-0.56, 0.42)	0.7713		
	CYCLE17_DAY1		-0.32 (0.17)		-0.24 (0.21)	-0.08 (-0.59, 0.44)	0.7713		
	CYCLE19_DAY1		-0.38 (0.17)		-0.30 (0.22)	-0.08 (-0.62, 0.46)	0.7722		
	CYCLE21_DAY1		-0.43 (0.18)		-0.35 (0.23)	-0.08 (-0.66, 0.49)	0.7738		
	CYCLE23_DAY1		-0.48 (0.19)		-0.40 (0.24)	-0.09 (-0.69, 0.52)	0.7758		
	CYCLE25_DAY1		-0.54 (0.20)		-0.45 (0.26)	-0.09 (-0.73, 0.55)	0.7782		
	CYCLE27_DAY1		-0.59 (0.21)		-0.50 (0.27)	-0.10 (-0.77, 0.58)	0.7807		
	CYCLE29_DAY1		-0.65 (0.22)		-0.55 (0.29)	-0.10 (-0.80, 0.61)	0.7833		
	CYCLE31_DAY1		-0.70 (0.23)		-0.60 (0.30)	-0.10 (-0.84, 0.64)	0.7859		
	CYCLE33_DAY1		-0.76 (0.24)		-0.65 (0.32)	-0.11 (-0.88, 0.67)	0.7885		
	CYCLE35_DAY1		-0.81 (0.25)		-0.70 (0.33)	-0.11 (-0.93, 0.70)	0.7911		
	CYCLE37_DAY1		-0.87 (0.26)		-0.75 (0.35)	-0.11 (-0.97, 0.74)	0.7935		
	CYCLE39_DAY1		-0.92 (0.27)		-0.80 (0.37)	-0.12 (-1.01, 0.77)	0.7959		
	CYCLE41_DAY1		-0.98 (0.28)		-0.85 (0.38)	-0.12 (-1.05, 0.81)	0.7981		
	CYCLE43_DAY1		-1.03 (0.30)		-0.91 (0.40)	-0.13 (-1.09, 0.84)	0.8003		
	CYCLE45_DAY1		-1.08 (0.31)		-0.96 (0.41)	-0.13 (-1.14, 0.88)	0.8023		
	CYCLE47_DAY1		-1.14 (0.32)		-1.01 (0.43)	-0.13 (-1.18, 0.92)	0.8043		
	CYCLE49_DAY1		-1.19 (0.33)		-1.06 (0.45)	-0.14 (-1.22, 0.95)	0.8062		
	CYCLE51_DAY1		-1.25 (0.34)		-1.11 (0.46)	-0.14 (-1.27, 0.99)	0.8079		
	CYCLE53_DAY1		-1.30 (0.35)		-1.16 (0.48)	-0.14 (-1.31, 1.03)	0.8096		
	CYCLE55_DAY1		-1.36 (0.37)		-1.21 (0.50)	-0.15 (-1.36, 1.06)	0.8112		
	CYCLE57_DAY1		-1.41 (0.38)		-1.26 (0.52)	-0.15 (-1.40, 1.10)	0.8128		
	CYCLE59_DAY1		-1.47 (0.39)		-1.31 (0.53)	-0.15 (-1.45, 1.14)	0.8142		
	CYCLE61_DAY1		-1.52 (0.40)		-1.36 (0.55)	-0.16 (-1.49, 1.17)	0.8156		
	CYCLE63_DAY1		-1.58 (0.41)		-1.41 (0.57)	-0.16 (-1.54, 1.21)	0.8169		
	CYCLE65_DAY1		-1.63 (0.43)		-1.46 (0.58)	-0.17 (-1.58, 1.25)	0.8182		
	OVERALL	602	-0.34 (0.17)	388	-0.26 (0.21)	-0.08 (-0.60, 0.45)	0.7715	-0.02 (-0.15, 0.11)	0.7739

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	416 (68.8)	260 (66.8)
Number of censored subjects, n (%)	189 (31.2)	129 (33.2)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	36.8 (32.9, 40.8)	36.2 (31.2, 41.3)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	29.0 (25.0, 33.0)	25.8 (20.6, 31.3)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	24.2 (20.2, 28.4)	22.5 (17.1, 28.2)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	19.3 (13.9, 25.4)	17.9 (11.3, 25.7)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.1 (1.0, 1.8)	1.0 (1.0, 1.8)
Median (95% CI)	4.6 (3.7, 5.8)	4.6 (3.7, 5.6)
75%-ile (95% CI)	32.5 (24.2, NE)	25.7 (17.5, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.91 (0.78, 1.07)	
p-value [5]	0.2789	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.91 (0.78, 1.06)	
p-value [5]	0.2687	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	263 (43.5)	140 (36.0)
Number of censored subjects, n (%)	342 (56.5)	249 (64.0)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	61.8 (57.6, 65.8)	67.1 (61.7, 71.9)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	54.2 (49.7, 58.5)	57.1 (50.8, 62.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	49.1 (44.2, 53.7)	50.6 (43.3, 57.4)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	43.4 (36.6, 50.0)	46.0 (36.7, 54.8)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	4.1 (3.7, 5.8)	7.4 (5.5, 9.4)
Median (95% CI)	30.4 (23.7, NE)	37.2 (24.2, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.07 (0.87, 1.31)	
p-value [5]	0.5459	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.06 (0.86, 1.30)	
p-value [5]	0.5884	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Completion Rates for Social/Family Well-Being Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=613)		Placebo + Letrozole (N=393)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Social/Family Well-Being Score	BASELINE	613	605 (98.7)	393	390 (99.2)
	CYCLE2_DAY1	602	590 (98.0)	387	382 (98.7)
	CYCLE3_DAY1	592	577 (97.5)	367	364 (99.2)
	CYCLE5_DAY1	540	532 (98.5)	319	316 (99.1)
	CYCLE7_DAY1	500	491 (98.2)	293	288 (98.3)
	CYCLE9_DAY1	488	477 (97.7)	276	271 (98.2)
	CYCLE11_DAY1	447	435 (97.3)	248	245 (98.8)
	CYCLE13_DAY1	400	388 (97.0)	227	221 (97.4)
	CYCLE15_DAY1	387	378 (97.7)	210	205 (97.6)
	CYCLE17_DAY1	360	349 (96.9)	177	171 (96.6)
	CYCLE19_DAY1	331	323 (97.6)	158	153 (96.8)
	CYCLE21_DAY1	318	308 (96.9)	145	142 (97.9)
	CYCLE23_DAY1	292	282 (96.6)	134	131 (97.8)
	CYCLE25_DAY1	278	269 (96.8)	122	120 (98.4)
	CYCLE27_DAY1	257	251 (97.7)	112	110 (98.2)
	CYCLE29_DAY1	234	227 (97.0)	105	104 (99.0)
	CYCLE31_DAY1	222	215 (96.8)	96	94 (97.9)
	CYCLE33_DAY1	211	207 (98.1)	89	86 (96.6)
	CYCLE35_DAY1	190	187 (98.4)	81	79 (97.5)
	CYCLE37_DAY1	166	161 (97.0)	75	75 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	145	142 (97.9)	70	70 (100.0)
	CYCLE41_DAY1	110	109 (99.1)	56	56 (100.0)
	CYCLE43_DAY1	81	79 (97.5)	45	45 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	60	57 (95.0)	35	35 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	47	46 (97.9)	29	27 (93.1)
	CYCLE49_DAY1	40	39 (97.5)	24	24 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	34	34 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	32	31 (96.9)	20	20 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	15	14 (93.3)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	413	352 (85.2)	324	283 (87.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=605)				Placebo + Letrozole (N=389)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Social/Family Well-Being Score	BASELINE	601	22.2 (5.99)	0	-	387	22.9 (5.18)	0	-
	CYCLE2_DAY1	587	22.1 (5.91)	584	-0.1 (4.95)	381	22.2 (5.04)	379	-0.6 (4.24)
	CYCLE3_DAY1	574	21.9 (5.95)	571	-0.4 (5.32)	363	21.8 (5.70)	362	-1.1 (4.89)
	CYCLE5_DAY1	529	21.8 (5.70)	526	-0.5 (5.05)	315	22.1 (5.42)	313	-0.7 (4.94)
	CYCLE7_DAY1	489	22.1 (5.36)	486	-0.2 (5.58)	287	22.1 (5.49)	285	-0.7 (4.87)
	CYCLE9_DAY1	474	21.7 (5.64)	471	-0.6 (5.05)	270	21.9 (5.32)	269	-0.9 (5.11)
	CYCLE11_DAY1	433	21.7 (5.66)	431	-0.6 (5.37)	244	21.8 (5.52)	243	-1.0 (5.10)
	CYCLE13_DAY1	385	21.6 (5.92)	383	-0.7 (5.44)	220	21.9 (5.56)	219	-0.9 (5.33)
	CYCLE15_DAY1	376	21.5 (5.81)	374	-0.9 (5.45)	204	21.8 (5.44)	203	-0.8 (5.61)
	CYCLE17_DAY1	346	21.5 (5.92)	343	-0.9 (5.34)	170	21.4 (5.58)	170	-1.2 (5.47)
	CYCLE19_DAY1	320	21.4 (5.77)	317	-1.1 (4.89)	153	21.4 (6.00)	153	-1.4 (5.80)
	CYCLE21_DAY1	305	21.8 (5.69)	303	-1.0 (5.06)	141	21.8 (5.42)	141	-0.7 (5.84)
	CYCLE23_DAY1	279	21.4 (5.84)	276	-1.3 (5.46)	130	20.9 (5.81)	130	-1.8 (5.42)
	CYCLE25_DAY1	266	21.6 (5.87)	263	-1.1 (5.54)	119	21.5 (5.59)	119	-1.2 (5.81)
	CYCLE27_DAY1	249	21.2 (5.97)	246	-1.6 (5.49)	109	20.9 (5.40)	109	-1.8 (5.32)
	CYCLE29_DAY1	224	21.1 (5.77)	221	-1.6 (5.51)	103	21.4 (5.38)	103	-1.3 (5.79)
	CYCLE31_DAY1	212	21.0 (6.09)	210	-1.6 (5.89)	94	20.7 (5.97)	94	-2.0 (5.89)
	CYCLE33_DAY1	205	20.9 (5.98)	203	-1.8 (5.67)	86	21.0 (5.44)	86	-1.9 (5.40)
	CYCLE35_DAY1	185	20.8 (6.38)	184	-2.0 (6.31)	79	20.9 (5.33)	79	-2.1 (5.34)
	CYCLE37_DAY1	159	21.0 (5.68)	158	-1.9 (5.98)	75	21.1 (5.71)	75	-1.9 (5.37)
	CYCLE39_DAY1	140	21.0 (6.12)	139	-1.9 (6.44)	70	20.8 (5.30)	70	-2.5 (5.26)
	CYCLE41_DAY1	107	21.2 (6.11)	106	-1.7 (6.55)	56	21.7 (4.83)	56	-2.4 (3.95)
	CYCLE43_DAY1	79	21.1 (6.06)	79	-1.9 (6.89)	45	21.6 (5.75)	45	-2.8 (5.05)
	CYCLE45_DAY1	57	22.8 (4.93)	57	-0.8 (6.66)	35	21.6 (5.30)	35	-2.9 (4.96)
	CYCLE47_DAY1	46	22.6 (5.13)	46	-1.2 (7.37)	27	21.3 (5.04)	27	-3.0 (4.67)
	CYCLE49_DAY1	39	22.3 (5.20)	39	-1.5 (6.74)	24	22.2 (5.03)	24	-1.6 (5.10)
	CYCLE51_DAY1	34	21.9 (5.75)	34	-1.7 (7.72)	22	21.9 (4.82)	22	-2.1 (4.70)
	CYCLE53_DAY1	31	22.6 (5.83)	31	-1.0 (8.23)	20	21.8 (4.87)	20	-2.3 (5.04)
	CYCLE55_DAY1	23	21.6 (5.80)	23	-1.1 (8.52)	14	21.2 (5.99)	14	-3.0 (5.86)
	CYCLE57_DAY1	18	22.2 (5.87)	18	0.2 (9.16)	11	21.9 (5.09)	11	-1.6 (4.76)
	CYCLE59_DAY1	14	22.1 (6.78)	14	1.2 (12.03)	9	20.6 (5.61)	9	-2.7 (5.62)
	CYCLE61_DAY1	9	19.9 (7.64)	9	-1.9 (11.96)	4	21.7 (7.29)	4	-1.0 (7.31)
	CYCLE63_DAY1	6	22.3 (8.04)	6	1.1 (13.81)	2	18.8 (10.14)	2	1.6 (10.49)
	CYCLE65_DAY1	1	18.0 (-)	1	-8.8 (-)	1	26.0 (-)	1	9.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	352	21.3 (5.92)	351	-1.1 (5.82)	282	21.5 (5.63)	282	-1.5 (5.29)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score
PRO Analysis Set

Subscale Score	Visit	Palbociclib + Letrozole (N=605) N[1]	Palbociclib + Letrozole (N=605) LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) N[1]	Placebo + Letrozole (N=389) LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
Social/Family Well-Being Score	CYCLE2_DAY1		-0.46 (0.16)		-0.68 (0.19)	0.22 (-0.25, 0.70)	0.3581		
	CYCLE3_DAY1		-0.50 (0.16)		-0.71 (0.19)	0.21 (-0.27, 0.68)	0.3887		
	CYCLE5_DAY1		-0.58 (0.16)		-0.76 (0.19)	0.18 (-0.29, 0.65)	0.4577		
	CYCLE7_DAY1		-0.66 (0.16)		-0.81 (0.19)	0.15 (-0.33, 0.63)	0.5365		
	CYCLE9_DAY1		-0.74 (0.16)		-0.86 (0.19)	0.12 (-0.36, 0.61)	0.6228		
	CYCLE11_DAY1		-0.82 (0.16)		-0.91 (0.20)	0.09 (-0.40, 0.59)	0.7139		
	CYCLE13_DAY1		-0.90 (0.17)		-0.96 (0.20)	0.06 (-0.45, 0.57)	0.8063		
	CYCLE15_DAY1		-0.98 (0.17)		-1.01 (0.21)	0.03 (-0.49, 0.56)	0.8969		
	CYCLE17_DAY1		-1.06 (0.18)		-1.06 (0.22)	0.01 (-0.54, 0.55)	0.9832		
	CYCLE19_DAY1		-1.14 (0.18)		-1.12 (0.23)	-0.02 (-0.59, 0.55)	0.9366		
	CYCLE21_DAY1		-1.22 (0.19)		-1.17 (0.24)	-0.05 (-0.65, 0.54)	0.8635		
	CYCLE23_DAY1		-1.30 (0.20)		-1.22 (0.25)	-0.08 (-0.70, 0.54)	0.7978		
	CYCLE25_DAY1		-1.38 (0.21)		-1.27 (0.26)	-0.11 (-0.76, 0.54)	0.7393		
	CYCLE27_DAY1		-1.46 (0.21)		-1.32 (0.28)	-0.14 (-0.82, 0.54)	0.6876		
	CYCLE29_DAY1		-1.54 (0.22)		-1.37 (0.29)	-0.17 (-0.88, 0.54)	0.6421		
	CYCLE31_DAY1		-1.62 (0.23)		-1.42 (0.30)	-0.20 (-0.94, 0.54)	0.6021		
	CYCLE33_DAY1		-1.70 (0.24)		-1.47 (0.32)	-0.23 (-1.00, 0.55)	0.5669		
	CYCLE35_DAY1		-1.78 (0.25)		-1.52 (0.33)	-0.26 (-1.06, 0.55)	0.5359		
	CYCLE37_DAY1		-1.86 (0.26)		-1.57 (0.35)	-0.28 (-1.13, 0.56)	0.5086		
	CYCLE39_DAY1		-1.94 (0.27)		-1.62 (0.36)	-0.31 (-1.19, 0.56)	0.4844		
	CYCLE41_DAY1		-2.02 (0.28)		-1.67 (0.38)	-0.34 (-1.26, 0.57)	0.4629		
	CYCLE43_DAY1		-2.10 (0.29)		-1.73 (0.39)	-0.37 (-1.32, 0.58)	0.4438		
	CYCLE45_DAY1		-2.18 (0.30)		-1.78 (0.41)	-0.40 (-1.39, 0.59)	0.4268		
	CYCLE47_DAY1		-2.26 (0.31)		-1.83 (0.42)	-0.43 (-1.45, 0.60)	0.4115		
	CYCLE49_DAY1		-2.34 (0.32)		-1.88 (0.44)	-0.46 (-1.52, 0.60)	0.3977		
	CYCLE51_DAY1		-2.42 (0.33)		-1.93 (0.45)	-0.49 (-1.59, 0.61)	0.3853		
	CYCLE53_DAY1		-2.50 (0.34)		-1.98 (0.47)	-0.52 (-1.65, 0.62)	0.3741		
	CYCLE55_DAY1		-2.58 (0.35)		-2.03 (0.49)	-0.55 (-1.72, 0.63)	0.3638		
	CYCLE57_DAY1		-2.65 (0.37)		-2.08 (0.50)	-0.57 (-1.79, 0.64)	0.3545		
	CYCLE59_DAY1		-2.73 (0.38)		-2.13 (0.52)	-0.60 (-1.86, 0.65)	0.3460		
	CYCLE61_DAY1		-2.81 (0.39)		-2.18 (0.54)	-0.63 (-1.93, 0.66)	0.3382		
	CYCLE63_DAY1		-2.89 (0.40)		-2.23 (0.55)	-0.66 (-1.99, 0.67)	0.3311		
	CYCLE65_DAY1		-2.97 (0.41)		-2.28 (0.57)	-0.69 (-2.06, 0.68)	0.3244		
	OVERALL	601	-1.09 (0.18)	387	-1.08 (0.22)	-0.00 (-0.56, 0.55)	0.9888	-0.00 (-0.13, 0.13)	0.9890

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	420 (69.4)	273 (70.2)
Number of censored subjects, n (%)	185 (30.6)	116 (29.8)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	31.8 (27.8, 35.8)	29.2 (24.3, 34.3)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	25.8 (21.9, 29.9)	20.0 (15.0, 25.5)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	20.7 (16.7, 25.0)	14.7 (9.3, 21.4)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	20.0 (16.0, 24.4)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.2 (1.0, 1.8)	1.0 (NE, NE)
Median (95% CI)	4.1 (3.7, 5.6)	3.0 (1.9, 3.7)
75%-ile (95% CI)	26.7 (18.8, 35.4)	15.1 (11.2, 24.0)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.85 (0.72, 0.99)	
p-value [5]	0.0395	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.84 (0.72, 0.98)	
p-value [5]	0.0356	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	282 (46.6)	186 (47.8)
Number of censored subjects, n (%)	323 (53.4)	203 (52.2)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	59.0 (54.7, 63.1)	52.0 (46.2, 57.4)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	49.3 (44.7, 53.7)	43.6 (37.3, 49.7)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	42.3 (37.3, 47.3)	36.4 (29.2, 43.7)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	40.7 (34.9, 46.4)	26.8 (17.5, 37.0)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	3.8 (3.6, 5.5)	3.0 (1.9, 3.7)
Median (95% CI)	20.6 (16.4, 31.3)	13.1 (11.0, 22.3)
75%-ile (95% CI)	NE (51.6, NE)	NE (38.9, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.85 (0.71, 1.03)	
p-value [5]	0.0994	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.85 (0.71, 1.03)	
p-value [5]	0.1032	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Completion Rates for TOI Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=613)		Placebo + Letrozole (N=393)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
TOI Score	BASELINE	613	600 (97.9)	393	388 (98.7)
	CYCLE2_DAY1	602	584 (97.0)	387	377 (97.4)
	CYCLE3_DAY1	592	574 (97.0)	367	360 (98.1)
	CYCLE5_DAY1	540	531 (98.3)	319	312 (97.8)
	CYCLE7_DAY1	500	493 (98.6)	293	285 (97.3)
	CYCLE9_DAY1	488	478 (98.0)	276	269 (97.5)
	CYCLE11_DAY1	447	438 (98.0)	248	241 (97.2)
	CYCLE13_DAY1	400	389 (97.3)	227	222 (97.8)
	CYCLE15_DAY1	387	381 (98.4)	210	204 (97.1)
	CYCLE17_DAY1	360	351 (97.5)	177	172 (97.2)
	CYCLE19_DAY1	331	322 (97.3)	158	154 (97.5)
	CYCLE21_DAY1	318	307 (96.5)	145	140 (96.6)
	CYCLE23_DAY1	292	280 (95.9)	134	130 (97.0)
	CYCLE25_DAY1	278	271 (97.5)	122	119 (97.5)
	CYCLE27_DAY1	257	253 (98.4)	112	109 (97.3)
	CYCLE29_DAY1	234	226 (96.6)	105	101 (96.2)
	CYCLE31_DAY1	222	216 (97.3)	96	94 (97.9)
	CYCLE33_DAY1	211	206 (97.6)	89	87 (97.8)
	CYCLE35_DAY1	190	188 (98.9)	81	79 (97.5)
	CYCLE37_DAY1	166	162 (97.6)	75	75 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	145	142 (97.9)	70	69 (98.6)
	CYCLE41_DAY1	110	110 (100.0)	56	55 (98.2)
	CYCLE43_DAY1	81	80 (98.8)	45	44 (97.8)
	CYCLE45_DAY1	60	58 (96.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	47	47 (100.0)	29	27 (93.1)
	CYCLE49_DAY1	40	40 (100.0)	24	24 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	34	34 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	32	31 (96.9)	20	20 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	15	14 (93.3)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	413	349 (84.5)	324	282 (87.0)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for TOI Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=605)				Placebo + Letrozole (N=389)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
TOI Score	BASELINE	596	64.0 (13.43)	0	-	385	64.6 (12.80)	0	-
	CYCLE2_DAY1	581	64.9 (13.19)	576	0.9 (8.72)	376	65.5 (12.62)	373	0.8 (8.60)
	CYCLE3_DAY1	571	65.3 (13.74)	564	1.0 (9.79)	359	66.1 (12.51)	356	1.1 (9.16)
	CYCLE5_DAY1	528	66.2 (13.56)	522	1.6 (9.90)	311	67.4 (12.50)	309	2.1 (9.86)
	CYCLE7_DAY1	491	66.7 (13.03)	484	1.8 (10.10)	284	67.6 (12.53)	282	2.2 (10.52)
	CYCLE9_DAY1	475	66.6 (13.12)	468	1.6 (10.05)	268	67.9 (12.54)	266	2.1 (11.16)
	CYCLE11_DAY1	436	67.0 (13.45)	429	1.6 (10.83)	240	68.0 (12.99)	237	2.3 (10.91)
	CYCLE13_DAY1	386	66.8 (14.08)	380	1.5 (11.87)	221	68.4 (12.70)	219	2.3 (10.64)
	CYCLE15_DAY1	379	67.1 (13.63)	374	1.5 (10.99)	203	68.7 (12.86)	202	2.4 (11.58)
	CYCLE17_DAY1	348	67.0 (13.83)	342	1.2 (11.16)	171	68.8 (12.29)	170	2.2 (11.65)
	CYCLE19_DAY1	319	67.2 (13.70)	314	1.4 (11.44)	154	68.4 (12.69)	153	2.0 (11.82)
	CYCLE21_DAY1	304	67.7 (13.38)	300	1.3 (11.40)	139	69.9 (11.99)	138	2.3 (11.05)
	CYCLE23_DAY1	277	67.6 (13.59)	273	1.7 (10.92)	129	68.6 (12.70)	128	1.1 (11.19)
	CYCLE25_DAY1	268	67.2 (13.26)	264	1.4 (10.86)	118	69.6 (12.65)	117	2.6 (10.89)
	CYCLE27_DAY1	251	66.8 (13.91)	247	1.0 (11.09)	108	68.6 (13.65)	107	1.7 (11.87)
	CYCLE29_DAY1	223	66.6 (14.10)	221	0.8 (11.87)	100	68.6 (12.52)	99	1.4 (11.52)
	CYCLE31_DAY1	213	66.6 (14.48)	210	0.9 (11.77)	94	68.1 (12.47)	93	1.1 (11.32)
	CYCLE33_DAY1	204	66.5 (14.28)	201	0.7 (11.88)	87	68.8 (12.25)	86	1.8 (11.40)
	CYCLE35_DAY1	186	66.7 (12.96)	184	1.0 (11.70)	79	68.6 (12.36)	78	2.1 (11.42)
	CYCLE37_DAY1	160	67.3 (13.46)	158	1.3 (12.76)	75	68.2 (13.45)	74	1.6 (11.62)
	CYCLE39_DAY1	140	66.8 (12.79)	139	0.7 (12.34)	69	68.9 (12.07)	68	1.3 (11.12)
	CYCLE41_DAY1	108	65.9 (13.30)	107	0.1 (13.22)	55	69.1 (11.32)	55	1.4 (11.08)
	CYCLE43_DAY1	80	67.4 (13.05)	80	1.6 (14.64)	44	70.0 (11.28)	44	1.8 (10.02)
	CYCLE45_DAY1	58	69.9 (13.05)	58	2.7 (14.46)	35	73.0 (11.43)	35	4.3 (11.54)
	CYCLE47_DAY1	47	68.0 (13.31)	47	1.9 (14.67)	27	72.7 (10.97)	27	2.5 (10.39)
	CYCLE49_DAY1	40	69.2 (11.97)	40	3.4 (14.07)	24	70.9 (11.50)	24	4.5 (9.03)
	CYCLE51_DAY1	34	69.5 (13.51)	34	1.9 (13.00)	22	71.7 (12.24)	22	4.9 (10.72)
	CYCLE53_DAY1	31	68.9 (14.74)	31	0.4 (12.16)	20	72.4 (11.21)	20	5.9 (11.89)
	CYCLE55_DAY1	23	68.6 (13.65)	23	4.1 (13.20)	14	68.8 (13.31)	14	1.6 (10.45)
	CYCLE57_DAY1	18	67.0 (13.47)	18	2.0 (12.30)	11	71.0 (13.94)	11	2.5 (10.30)
	CYCLE59_DAY1	14	71.1 (11.35)	14	5.6 (12.37)	9	70.9 (12.31)	9	3.6 (10.25)
	CYCLE61_DAY1	9	66.9 (10.09)	9	2.9 (11.43)	4	77.8 (10.90)	4	10.5 (9.85)
	CYCLE63_DAY1	6	70.7 (11.60)	6	8.0 (11.33)	2	72.0 (18.38)	2	8.5 (0.71)
	CYCLE65_DAY1	1	61.0 (-)	1	-1.0 (-)	1	87.0 (-)	1	10.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	349	60.6 (15.60)	346	-3.6 (12.68)	281	62.5 (15.75)	280	-1.8 (14.08)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for TOI Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=605)		Placebo + Letrozole (N=389)		Difference of			
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2]	p-Value
TOI Score	CYCLE2_DAY1		0.98 (0.35)		1.02 (0.41)	-0.04 (-1.09, 1.01)	0.9394		
	CYCLE3_DAY1		0.90 (0.35)		0.96 (0.41)	-0.07 (-1.12, 0.98)	0.9001		
	CYCLE5_DAY1		0.73 (0.36)		0.85 (0.42)	-0.12 (-1.18, 0.94)	0.8242		
	CYCLE7_DAY1		0.56 (0.36)		0.74 (0.43)	-0.17 (-1.26, 0.91)	0.7545		
	CYCLE9_DAY1		0.40 (0.37)		0.62 (0.44)	-0.23 (-1.35, 0.90)	0.6927		
	CYCLE11_DAY1		0.23 (0.39)		0.51 (0.46)	-0.28 (-1.45, 0.89)	0.6395		
	CYCLE13_DAY1		0.07 (0.40)		0.40 (0.49)	-0.33 (-1.56, 0.89)	0.5947		
	CYCLE15_DAY1		-0.10 (0.42)		0.29 (0.52)	-0.39 (-1.68, 0.90)	0.5575		
	CYCLE17_DAY1		-0.27 (0.44)		0.17 (0.55)	-0.44 (-1.80, 0.92)	0.5268		
	CYCLE19_DAY1		-0.43 (0.46)		0.06 (0.58)	-0.49 (-1.93, 0.94)	0.5017		
	CYCLE21_DAY1		-0.60 (0.48)		-0.05 (0.61)	-0.55 (-2.06, 0.97)	0.4810		
	CYCLE23_DAY1		-0.77 (0.51)		-0.17 (0.65)	-0.60 (-2.20, 1.00)	0.4641		
	CYCLE25_DAY1		-0.93 (0.53)		-0.28 (0.69)	-0.65 (-2.34, 1.04)	0.4500		
	CYCLE27_DAY1		-1.10 (0.56)		-0.39 (0.72)	-0.71 (-2.49, 1.08)	0.4384		
	CYCLE29_DAY1		-1.26 (0.59)		-0.50 (0.76)	-0.76 (-2.64, 1.12)	0.4286		
	CYCLE31_DAY1		-1.43 (0.61)		-0.62 (0.80)	-0.81 (-2.79, 1.16)	0.4205		
	CYCLE33_DAY1		-1.60 (0.64)		-0.73 (0.85)	-0.87 (-2.94, 1.21)	0.4135		
	CYCLE35_DAY1		-1.76 (0.67)		-0.84 (0.89)	-0.92 (-3.09, 1.26)	0.4077		
	CYCLE37_DAY1		-1.93 (0.70)		-0.96 (0.93)	-0.97 (-3.25, 1.30)	0.4026		
	CYCLE39_DAY1		-2.09 (0.73)		-1.07 (0.97)	-1.02 (-3.40, 1.35)	0.3983		
	CYCLE41_DAY1		-2.26 (0.76)		-1.18 (1.02)	-1.08 (-3.56, 1.40)	0.3946		
	CYCLE43_DAY1		-2.43 (0.79)		-1.30 (1.06)	-1.13 (-3.72, 1.46)	0.3914		
	CYCLE45_DAY1		-2.59 (0.82)		-1.41 (1.10)	-1.18 (-3.88, 1.51)	0.3885		
	CYCLE47_DAY1		-2.76 (0.85)		-1.52 (1.15)	-1.24 (-4.04, 1.56)	0.3861		
	CYCLE49_DAY1		-2.92 (0.88)		-1.63 (1.19)	-1.29 (-4.20, 1.61)	0.3839		
	CYCLE51_DAY1		-3.09 (0.92)		-1.75 (1.24)	-1.34 (-4.36, 1.67)	0.3820		
	CYCLE53_DAY1		-3.26 (0.95)		-1.86 (1.28)	-1.40 (-4.52, 1.72)	0.3803		
	CYCLE55_DAY1		-3.42 (0.98)		-1.97 (1.33)	-1.45 (-4.68, 1.78)	0.3788		
	CYCLE57_DAY1		-3.59 (1.01)		-2.09 (1.37)	-1.50 (-4.84, 1.84)	0.3774		
	CYCLE59_DAY1		-3.75 (1.04)		-2.20 (1.42)	-1.56 (-5.00, 1.89)	0.3762		
	CYCLE61_DAY1		-3.92 (1.08)		-2.31 (1.46)	-1.61 (-5.17, 1.95)	0.3751		
	CYCLE63_DAY1		-4.09 (1.11)		-2.42 (1.51)	-1.66 (-5.33, 2.00)	0.3742		
	CYCLE65_DAY1		-4.25 (1.14)		-2.54 (1.56)	-1.72 (-5.49, 2.06)	0.3733		
	OVERALL	596	-0.33 (0.45)	385	0.13 (0.56)	-0.46 (-1.85, 0.93)	0.5171	-0.04 (-0.17, 0.09)	0.5209

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	383 (63.3)	232 (59.6)
Number of censored subjects, n (%)	222 (36.7)	157 (40.4)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	42.2 (38.1, 46.3)	43.7 (38.3, 49.0)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	33.5 (29.3, 37.7)	34.4 (28.7, 40.1)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	27.5 (23.2, 32.1)	24.8 (18.7, 31.4)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	26.4 (21.8, 31.3)	22.2 (15.9, 29.2)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	26.4 (21.8, 31.3)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.8 (1.2, 1.9)	1.8 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	7.4 (5.6, 9.4)	9.2 (5.6, 11.3)
75%-ile (95% CI)	NE (32.7, NE)	35.3 (25.9, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.84, 1.18)	
p-value [5]	0.9816	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	0.99 (0.84, 1.17)	
p-value [5]	0.9715	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	179 (29.6)	96 (24.7)
Number of censored subjects, n (%)	426 (70.4)	293 (75.3)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	76.9 (73.0, 80.2)	78.3 (73.4, 82.4)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	68.5 (64.0, 72.6)	70.6 (64.6, 75.8)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	62.1 (57.0, 66.7)	63.1 (55.3, 69.9)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	54.1 (46.1, 61.4)	59.7 (50.9, 67.4)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	54.1 (46.1, 61.4)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	13.8 (11.3, 19.3)	14.8 (9.5, 27.6)
Median (95% CI)	NE (40.5, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.04 (0.81, 1.34)	
p-value [5]	0.7505	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.04 (0.81, 1.34)	
p-value [5]	0.7381	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Completion Rates for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
Intent to Treat Set

		Palbociclib + Letrozole (N=613)		Placebo + Letrozole (N=393)	
Subscale Score	Visit	Number of patients eligible to complete	Completed (%)	Number of patients eligible to complete	Completed (%)
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	BASELINE	613	604 (98.5)	393	390 (99.2)
	CYCLE2_DAY1	602	587 (97.5)	387	379 (97.9)
	CYCLE3_DAY1	592	578 (97.6)	367	360 (98.1)
	CYCLE5_DAY1	540	533 (98.7)	319	313 (98.1)
	CYCLE7_DAY1	500	495 (99.0)	293	285 (97.3)
	CYCLE9_DAY1	488	480 (98.4)	276	269 (97.5)
	CYCLE11_DAY1	447	441 (98.7)	248	242 (97.6)
	CYCLE13_DAY1	400	391 (97.8)	227	222 (97.8)
	CYCLE15_DAY1	387	382 (98.7)	210	204 (97.1)
	CYCLE17_DAY1	360	352 (97.8)	177	172 (97.2)
	CYCLE19_DAY1	331	323 (97.6)	158	154 (97.5)
	CYCLE21_DAY1	318	309 (97.2)	145	140 (96.6)
	CYCLE23_DAY1	292	282 (96.6)	134	130 (97.0)
	CYCLE25_DAY1	278	271 (97.5)	122	119 (97.5)
	CYCLE27_DAY1	257	253 (98.4)	112	109 (97.3)
	CYCLE29_DAY1	234	228 (97.4)	105	104 (99.0)
	CYCLE31_DAY1	222	216 (97.3)	96	94 (97.9)
	CYCLE33_DAY1	211	207 (98.1)	89	87 (97.8)
	CYCLE35_DAY1	190	188 (98.9)	81	79 (97.5)
	CYCLE37_DAY1	166	162 (97.6)	75	75 (100.0)
	CYCLE39_DAY1	145	142 (97.9)	70	69 (98.6)
	CYCLE41_DAY1	110	110 (100.0)	56	55 (98.2)
	CYCLE43_DAY1	81	80 (98.8)	45	45 (100.0)
	CYCLE45_DAY1	60	58 (96.7)	35	35 (100.0)
	CYCLE47_DAY1	47	47 (100.0)	29	27 (93.1)
	CYCLE49_DAY1	40	40 (100.0)	24	24 (100.0)
	CYCLE51_DAY1	34	34 (100.0)	22	22 (100.0)
	CYCLE53_DAY1	32	31 (96.9)	20	20 (100.0)
	CYCLE55_DAY1	24	23 (95.8)	15	14 (93.3)
	CYCLE57_DAY1	18	18 (100.0)	11	11 (100.0)
	CYCLE59_DAY1	15	14 (93.3)	9	9 (100.0)
	CYCLE61_DAY1	9	9 (100.0)	4	4 (100.0)
	CYCLE63_DAY1	6	6 (100.0)	2	2 (100.0)
	CYCLE65_DAY1	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	END_OF_TREATMENT	413	350 (84.7)	324	283 (87.3)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Observed Means and Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=605)				Placebo + Letrozole (N=389)			
		Observed Means		Change from Baseline		Observed Means		Change from Baseline	
Subscale Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	BASELINE	600	24.1 (5.47)	0	-	387	24.0 (5.29)	0	-
	CYCLE2_DAY1	584	24.9 (5.25)	581	0.9 (3.93)	378	24.9 (5.16)	376	0.9 (4.04)
	CYCLE3_DAY1	575	24.9 (5.44)	571	0.8 (4.20)	359	25.2 (5.23)	358	1.2 (4.35)
	CYCLE5_DAY1	530	25.0 (5.47)	526	0.8 (4.44)	312	25.3 (5.22)	311	1.2 (4.46)
	CYCLE7_DAY1	493	24.9 (5.48)	489	0.5 (4.83)	284	25.2 (5.09)	283	1.0 (4.58)
	CYCLE9_DAY1	477	24.7 (5.73)	473	0.4 (4.74)	268	25.4 (5.12)	267	1.0 (4.75)
	CYCLE11_DAY1	439	24.8 (5.69)	435	0.5 (4.88)	241	25.4 (5.17)	240	1.1 (4.64)
	CYCLE13_DAY1	388	24.8 (5.89)	385	0.4 (5.13)	221	25.7 (5.21)	220	1.2 (4.85)
	CYCLE15_DAY1	380	24.6 (5.77)	377	0.2 (4.92)	203	25.6 (5.24)	202	1.1 (5.08)
	CYCLE17_DAY1	349	24.6 (5.81)	346	0.2 (4.99)	171	25.9 (5.36)	171	1.3 (5.17)
	CYCLE19_DAY1	320	24.6 (5.83)	317	0.2 (5.14)	154	25.8 (5.02)	154	1.2 (5.20)
	CYCLE21_DAY1	306	24.7 (5.84)	304	0.2 (5.08)	139	26.2 (5.00)	139	1.2 (5.38)
	CYCLE23_DAY1	279	24.7 (5.98)	276	0.5 (5.22)	129	26.1 (5.28)	129	1.3 (5.61)
	CYCLE25_DAY1	268	24.4 (5.78)	266	0.4 (5.06)	118	26.1 (4.85)	118	1.3 (5.11)
	CYCLE27_DAY1	251	24.5 (5.88)	249	0.3 (5.39)	108	26.1 (5.63)	108	1.3 (5.71)
	CYCLE29_DAY1	225	24.2 (5.98)	223	0.1 (5.55)	103	25.9 (5.28)	103	1.0 (5.35)
	CYCLE31_DAY1	213	24.5 (6.03)	211	0.4 (5.56)	94	26.1 (5.35)	94	1.2 (5.61)
	CYCLE33_DAY1	205	24.4 (5.98)	203	0.4 (5.64)	87	25.9 (5.03)	87	1.1 (5.29)
	CYCLE35_DAY1	186	24.5 (5.57)	185	0.5 (5.20)	79	25.7 (5.42)	79	1.2 (5.75)
	CYCLE37_DAY1	160	24.6 (6.00)	159	0.5 (5.67)	75	26.0 (5.25)	75	1.5 (5.11)
	CYCLE39_DAY1	140	24.5 (5.77)	139	0.6 (5.73)	69	26.0 (5.05)	69	1.2 (5.49)
	CYCLE41_DAY1	108	24.1 (6.07)	107	0.2 (6.04)	55	26.0 (4.79)	55	1.3 (4.89)
	CYCLE43_DAY1	80	24.6 (5.65)	80	0.8 (6.29)	45	26.6 (4.01)	45	1.6 (4.63)
	CYCLE45_DAY1	58	25.3 (5.95)	58	1.1 (6.58)	35	26.8 (4.74)	35	2.2 (5.74)
	CYCLE47_DAY1	47	24.7 (6.10)	47	1.0 (6.45)	27	27.0 (4.69)	27	1.3 (5.32)
	CYCLE49_DAY1	40	24.8 (5.47)	40	1.2 (6.23)	24	26.0 (5.30)	24	2.0 (5.45)
	CYCLE51_DAY1	34	25.2 (5.66)	34	0.8 (5.82)	22	26.5 (5.15)	22	2.0 (5.86)
	CYCLE53_DAY1	31	25.0 (6.26)	31	0.4 (5.32)	20	26.6 (5.33)	20	2.1 (6.21)
	CYCLE55_DAY1	23	25.5 (5.74)	23	1.4 (5.02)	14	25.1 (5.97)	14	-0.1 (6.26)
	CYCLE57_DAY1	18	24.3 (5.59)	18	0.7 (5.34)	11	25.9 (5.58)	11	1.1 (6.16)
	CYCLE59_DAY1	14	25.9 (4.05)	14	2.0 (4.15)	9	26.3 (4.03)	9	1.4 (5.79)
	CYCLE61_DAY1	9	25.0 (3.32)	9	1.6 (3.40)	4	28.8 (2.63)	4	4.5 (3.11)
	CYCLE63_DAY1	6	25.8 (3.19)	6	2.7 (3.83)	2	26.5 (4.95)	2	3.5 (3.54)
	CYCLE65_DAY1	1	24.0 (-)	1	-1.0 (-)	1	32.0 (-)	1	8.0 (-)
	END_OF_TREATMENT	350	23.6 (5.83)	348	-0.9 (5.21)	282	24.3 (5.68)	282	0.4 (5.10)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
PRO Analysis Set

		Palbociclib + Letrozole (N=605)		Placebo + Letrozole (N=389)				
Subscale Score	Visit	N[1]	LSMean (SE)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [2] p-Value
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	CYCLE2_DAY1		0.63 (0.15)		0.85 (0.17)	-0.22 (-0.66, 0.22)	0.3246	
	CYCLE3_DAY1		0.60 (0.15)		0.85 (0.17)	-0.25 (-0.68, 0.19)	0.2653	
	CYCLE5_DAY1		0.53 (0.15)		0.83 (0.17)	-0.31 (-0.74, 0.13)	0.1730	
	CYCLE7_DAY1		0.46 (0.15)		0.82 (0.18)	-0.36 (-0.81, 0.08)	0.1110	
	CYCLE9_DAY1		0.39 (0.15)		0.80 (0.18)	-0.42 (-0.87, 0.04)	0.0714	
	CYCLE11_DAY1		0.31 (0.16)		0.79 (0.19)	-0.48 (-0.95, -0.01)	0.0470	
	CYCLE13_DAY1		0.24 (0.16)		0.78 (0.19)	-0.53 (-1.02, -0.05)	0.0320	
	CYCLE15_DAY1		0.17 (0.17)		0.76 (0.20)	-0.59 (-1.10, -0.08)	0.0227	
	CYCLE17_DAY1		0.10 (0.17)		0.75 (0.21)	-0.65 (-1.18, -0.12)	0.0169	
	CYCLE19_DAY1		0.03 (0.18)		0.73 (0.22)	-0.70 (-1.26, -0.15)	0.0132	
	CYCLE21_DAY1		-0.04 (0.19)		0.72 (0.24)	-0.76 (-1.34, -0.18)	0.0107	
	CYCLE23_DAY1		-0.11 (0.19)		0.71 (0.25)	-0.82 (-1.43, -0.20)	0.0090	
	CYCLE25_DAY1		-0.18 (0.20)		0.69 (0.26)	-0.87 (-1.52, -0.23)	0.0078	
	CYCLE27_DAY1		-0.25 (0.21)		0.68 (0.27)	-0.93 (-1.61, -0.26)	0.0069	
	CYCLE29_DAY1		-0.32 (0.22)		0.66 (0.29)	-0.99 (-1.70, -0.28)	0.0063	
	CYCLE31_DAY1		-0.40 (0.23)		0.65 (0.30)	-1.05 (-1.79, -0.30)	0.0059	
	CYCLE33_DAY1		-0.47 (0.24)		0.64 (0.32)	-1.10 (-1.88, -0.32)	0.0055	
	CYCLE35_DAY1		-0.54 (0.25)		0.62 (0.33)	-1.16 (-1.97, -0.34)	0.0053	
	CYCLE37_DAY1		-0.61 (0.26)		0.61 (0.35)	-1.22 (-2.07, -0.37)	0.0051	
	CYCLE39_DAY1		-0.68 (0.27)		0.59 (0.36)	-1.27 (-2.16, -0.39)	0.0050	
	CYCLE41_DAY1		-0.75 (0.28)		0.58 (0.38)	-1.33 (-2.26, -0.40)	0.0049	
	CYCLE43_DAY1		-0.82 (0.29)		0.57 (0.40)	-1.39 (-2.35, -0.42)	0.0048	
	CYCLE45_DAY1		-0.89 (0.30)		0.55 (0.41)	-1.44 (-2.45, -0.44)	0.0048	
	CYCLE47_DAY1		-0.96 (0.32)		0.54 (0.43)	-1.50 (-2.54, -0.46)	0.0047	
	CYCLE49_DAY1		-1.03 (0.33)		0.52 (0.45)	-1.56 (-2.64, -0.48)	0.0047	
	CYCLE51_DAY1		-1.11 (0.34)		0.51 (0.46)	-1.62 (-2.74, -0.50)	0.0047	
	CYCLE53_DAY1		-1.18 (0.35)		0.50 (0.48)	-1.67 (-2.83, -0.51)	0.0047	
	CYCLE55_DAY1		-1.25 (0.36)		0.48 (0.50)	-1.73 (-2.93, -0.53)	0.0047	
	CYCLE57_DAY1		-1.32 (0.37)		0.47 (0.51)	-1.79 (-3.03, -0.55)	0.0047	
	CYCLE59_DAY1		-1.39 (0.38)		0.45 (0.53)	-1.84 (-3.12, -0.56)	0.0048	
	CYCLE61_DAY1		-1.46 (0.40)		0.44 (0.55)	-1.90 (-3.22, -0.58)	0.0048	
	CYCLE63_DAY1		-1.53 (0.41)		0.43 (0.56)	-1.96 (-3.32, -0.60)	0.0048	
	CYCLE65_DAY1		-1.60 (0.42)		0.41 (0.58)	-2.01 (-3.42, -0.61)	0.0049	
	OVERALL	600	0.08 (0.17)	387	0.74 (0.22)	-0.67 (-1.21, -0.13)	0.0154	-0.16 (-0.28, -0.03) 0.0167

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	183 (30.2)	99 (25.4)
Number of censored subjects, n (%)	422 (69.8)	290 (74.6)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	73.8 (69.8, 77.3)	78.5 (73.5, 82.6)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	64.4 (59.8, 68.7)	67.2 (60.6, 72.9)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	62.0 (57.0, 66.5)	59.7 (51.6, 66.8)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	58.2 (51.2, 64.5)	59.7 (51.6, 66.8)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	58.2 (51.2, 64.5)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	11.5 (9.2, 14.8)	16.6 (11.0, 22.0)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (52.8, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.07 (0.84, 1.37)	
p-value [5]	0.5817	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.07 (0.84, 1.37)	
p-value [5]	0.5709	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

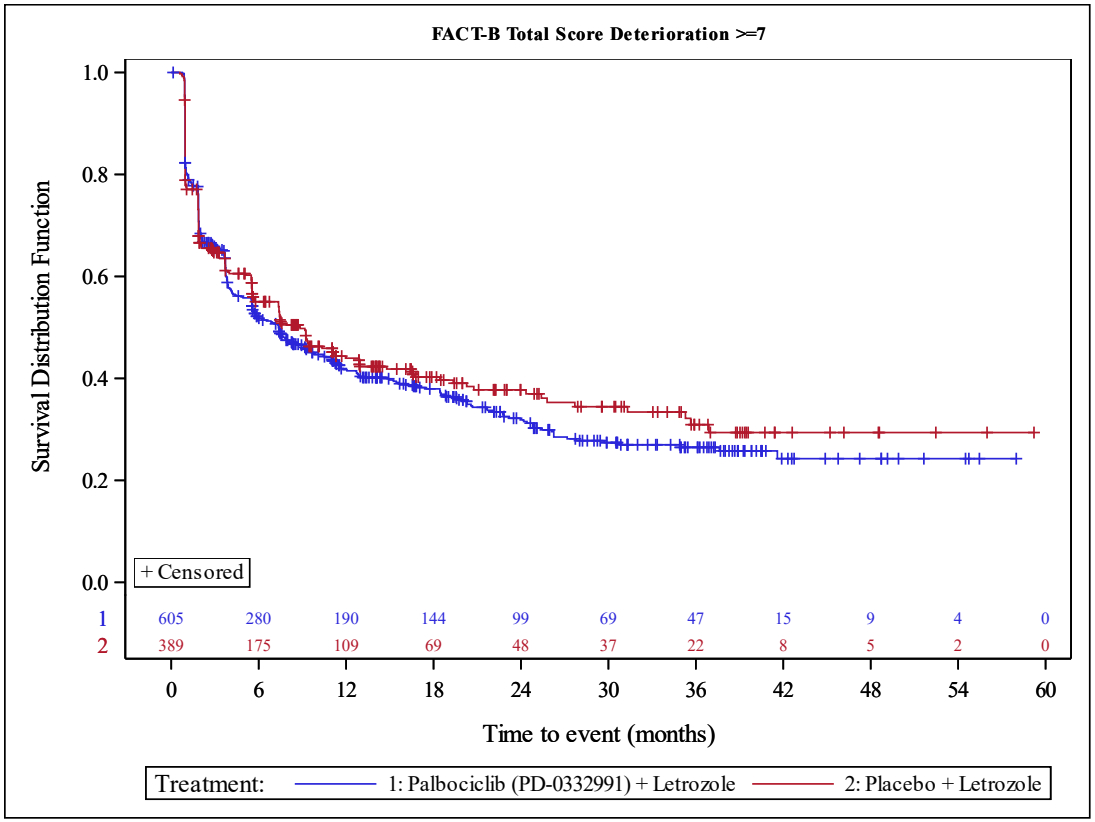
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=605)	Placebo + Letrozole (N=389)
Number of subjects with events, n (%)	398 (65.8)	217 (55.8)
Number of censored subjects, n (%)	207 (34.2)	172 (44.2)
Probability of being event free at Month 12 [1] (95% CI [2])	38.4 (34.3, 42.5)	46.1 (40.7, 51.4)
Probability of being event free at Month 24 [1] (95% CI [2])	29.0 (25.0, 33.2)	36.4 (30.5, 42.3)
Probability of being event free at Month 36 [1] (95% CI [2])	23.3 (19.1, 27.6)	30.4 (23.9, 37.2)
Probability of being event free at Month 48 [1] (95% CI [2])	23.3 (19.1, 27.6)	30.4 (23.9, 37.2)
Probability of being event free at Month 60 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Probability of being event free at Month 72 [1] (95% CI [2])	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [3]		
25%-ile (95% CI)	1.8 (1.2, 1.9)	1.8 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	5.7 (5.5, 7.6)	7.5 (5.6, 12.9)
75%-ile (95% CI)	29.9 (23.5, NE)	NE (35.3, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.14 (0.96, 1.35)	
p-value [5]	0.1205	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [4]	1.14 (0.96, 1.34)	
p-value [5]	0.1196	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated from the product-limit method.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[4] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[5] 2-sided p-value from the log-rank test.

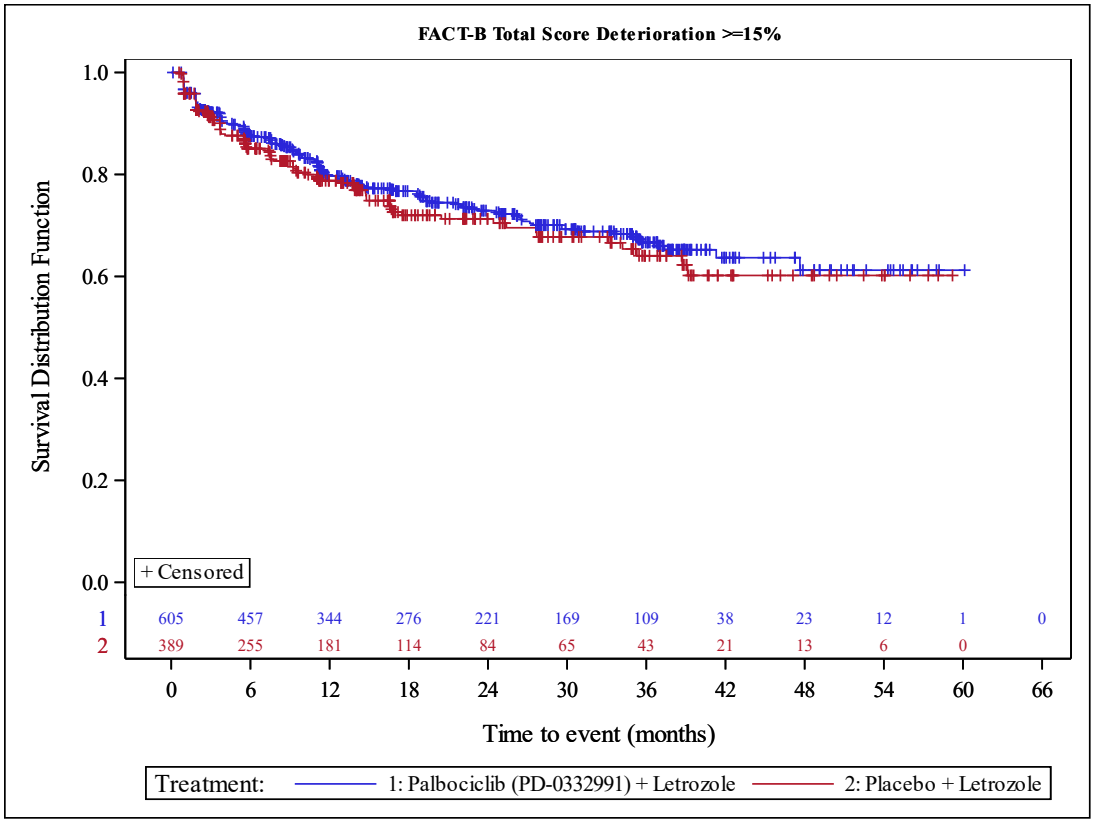
Anhang 4-G 2.8.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=7
PRO Analysis Set



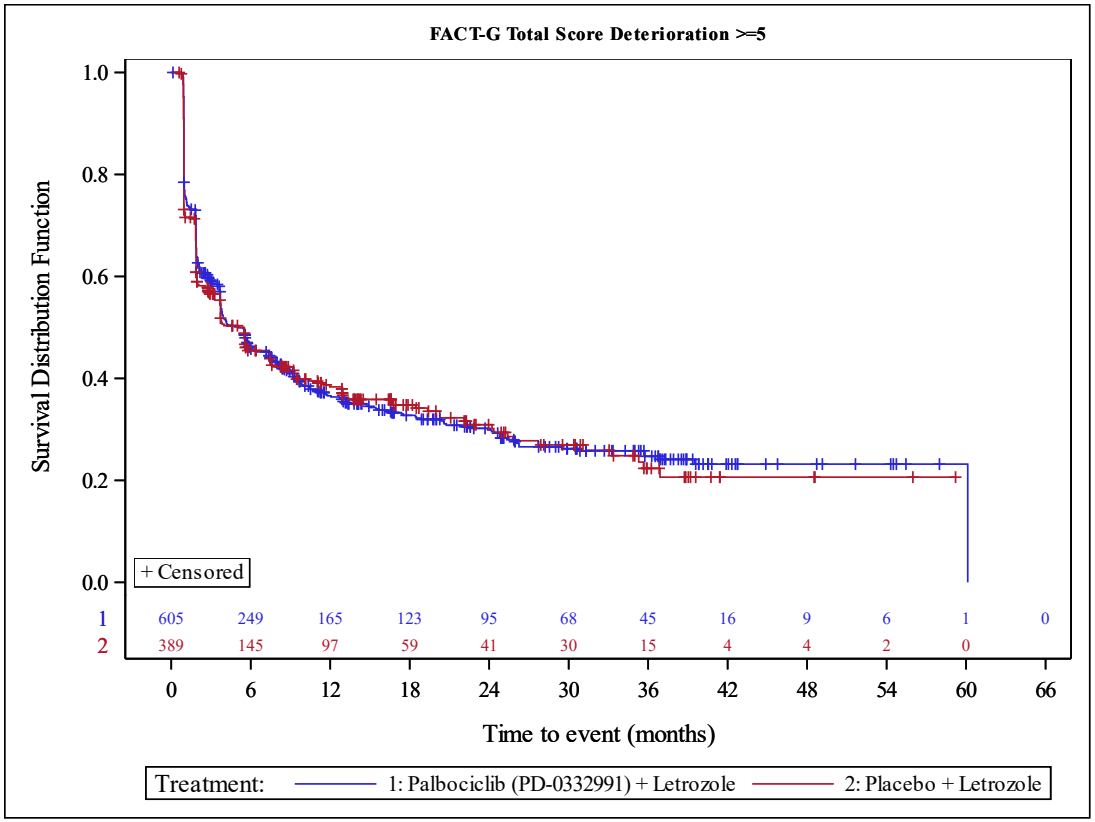
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



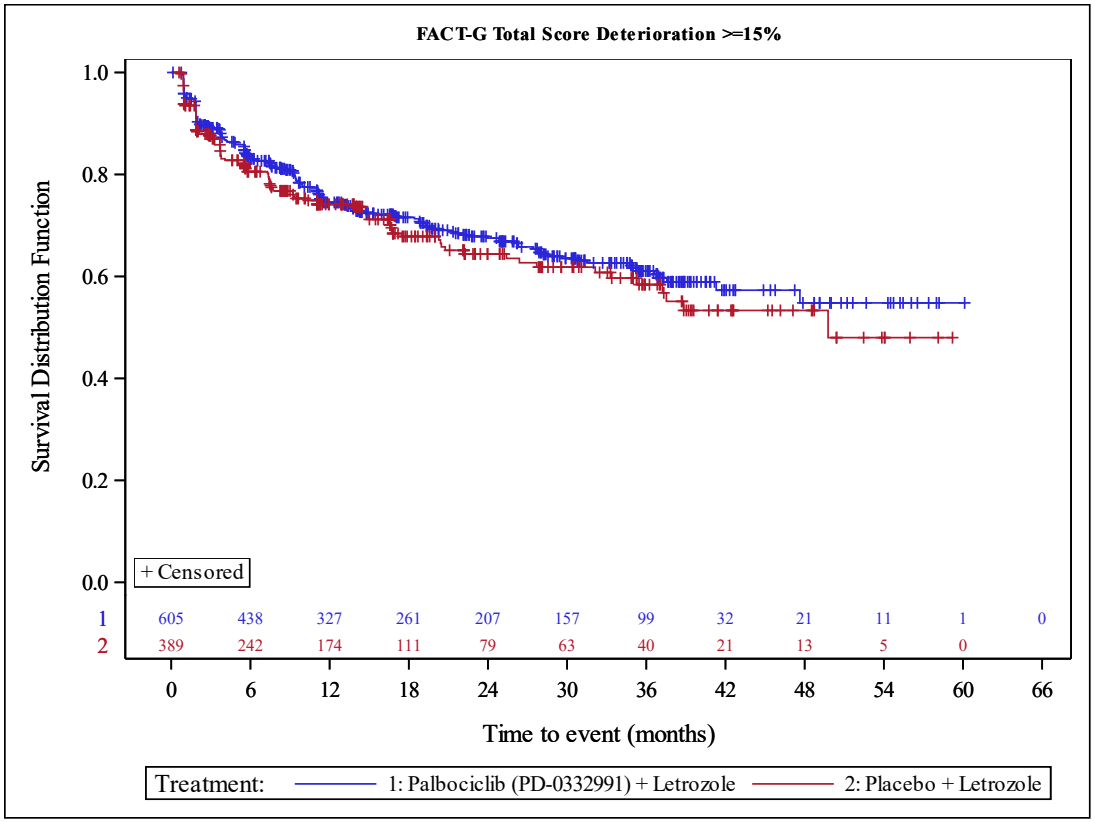
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set



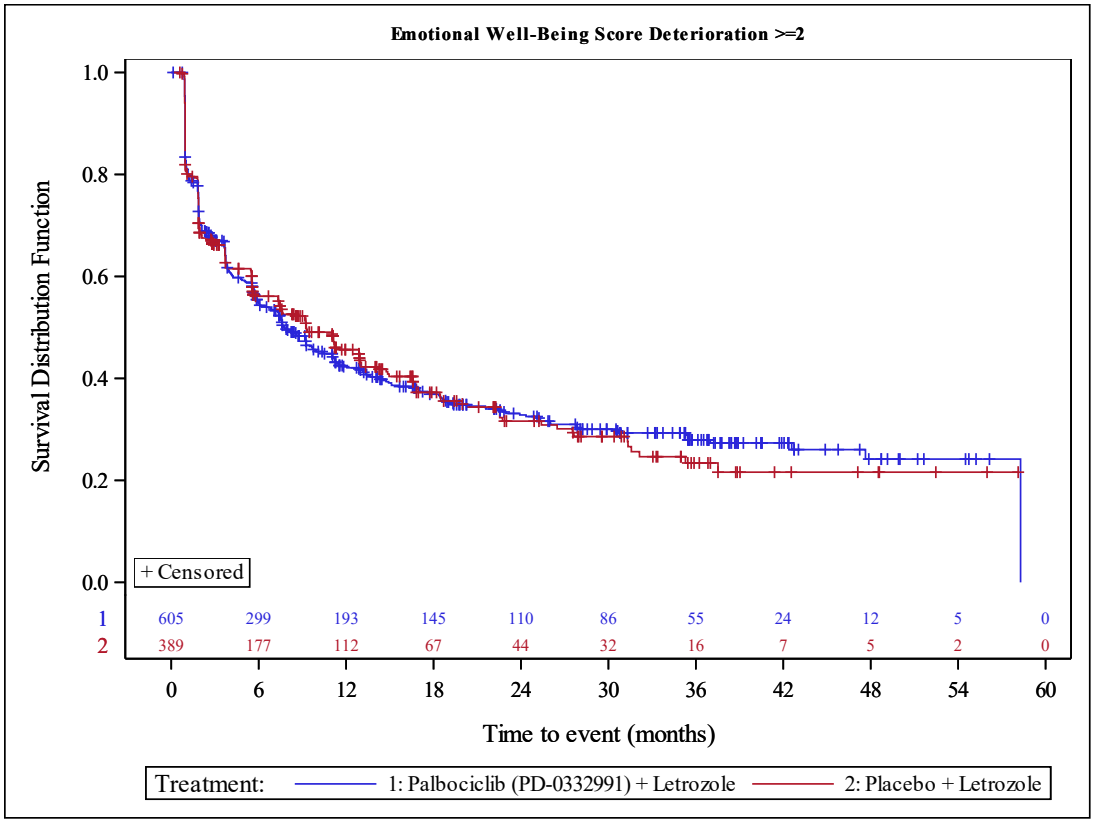
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



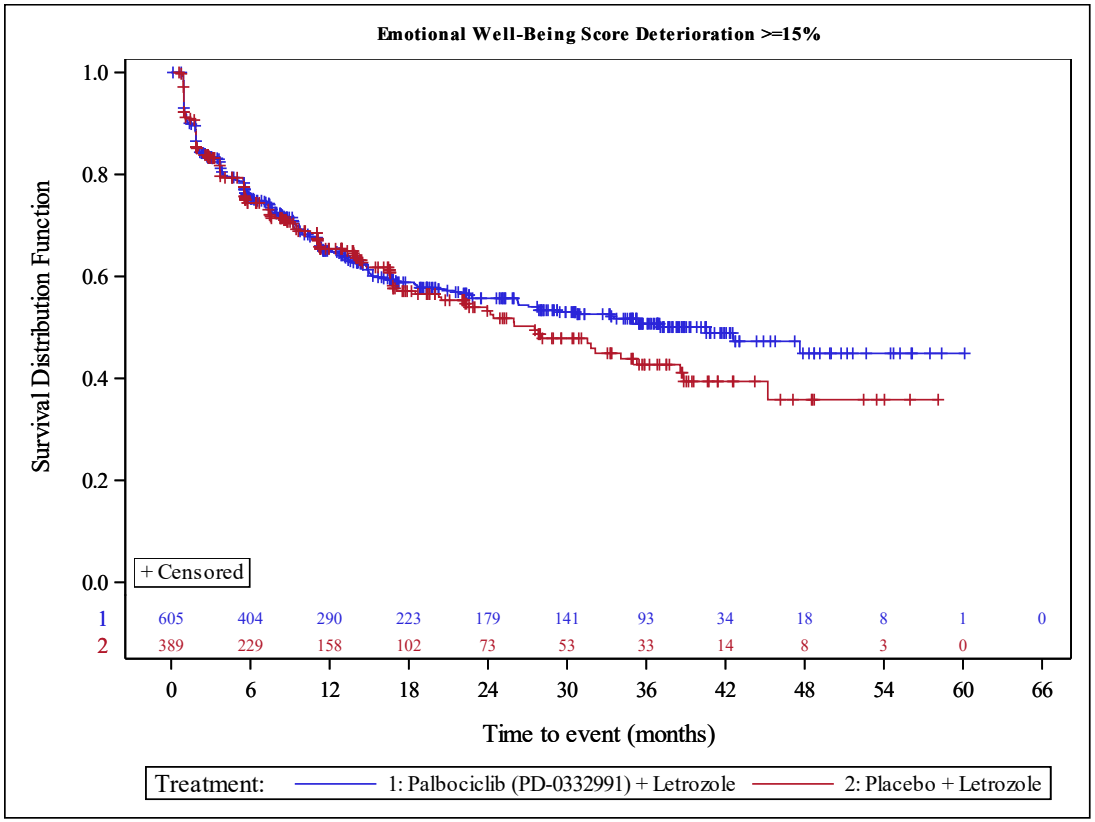
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



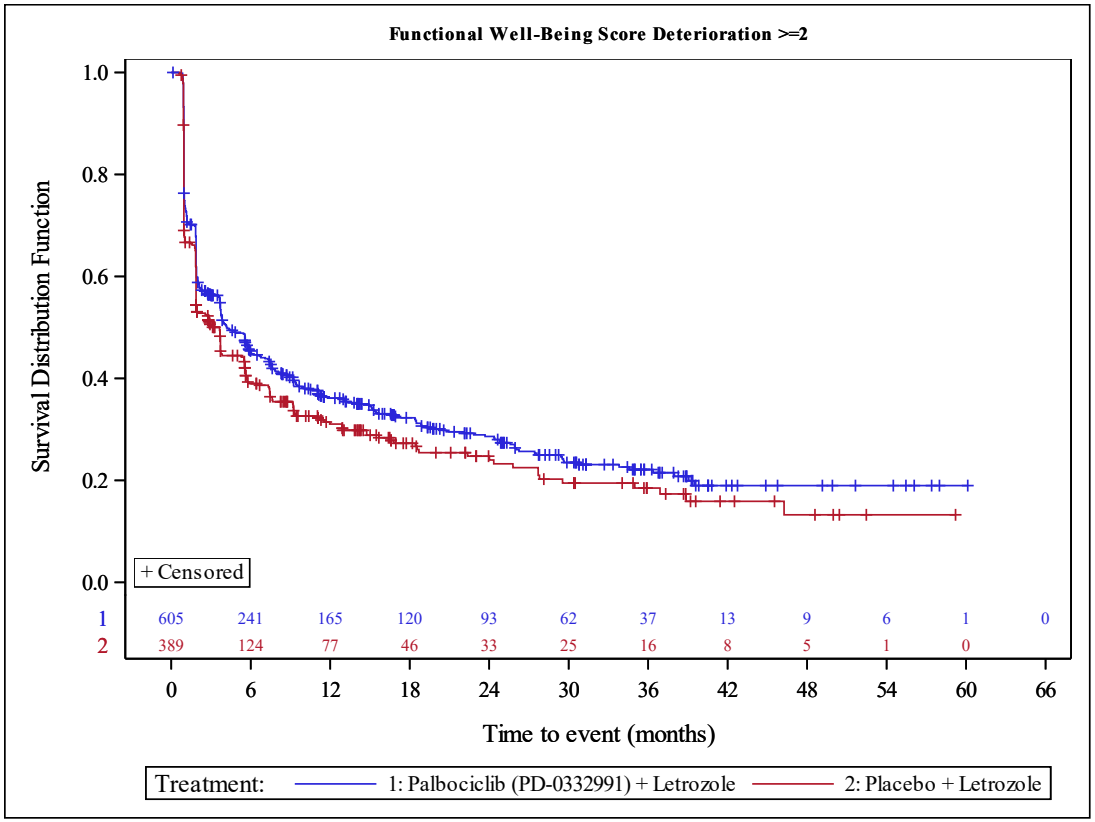
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



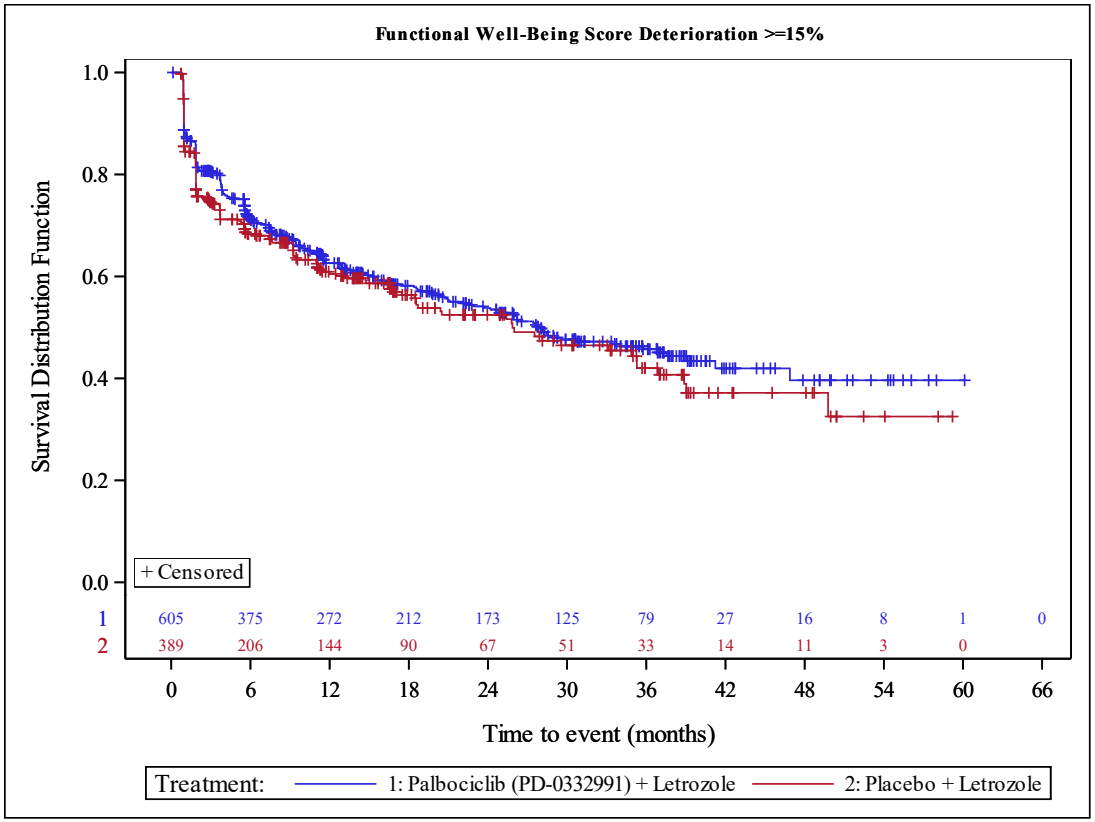
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



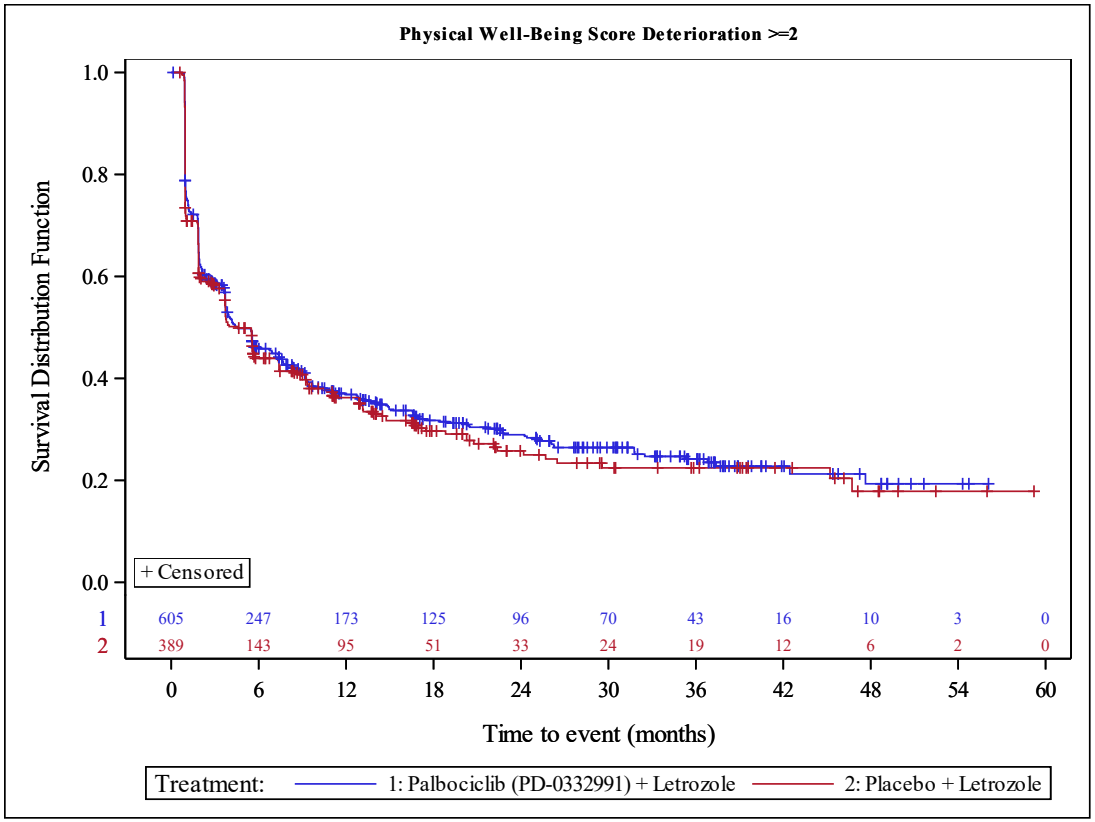
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



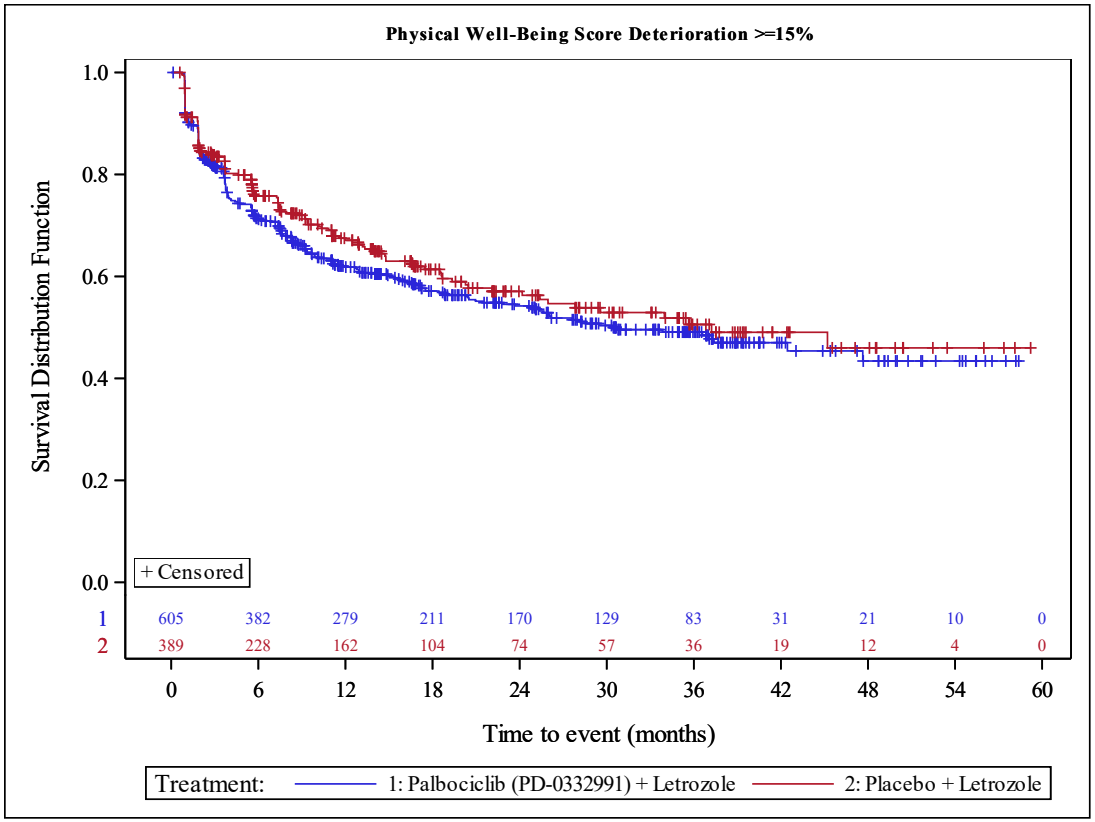
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



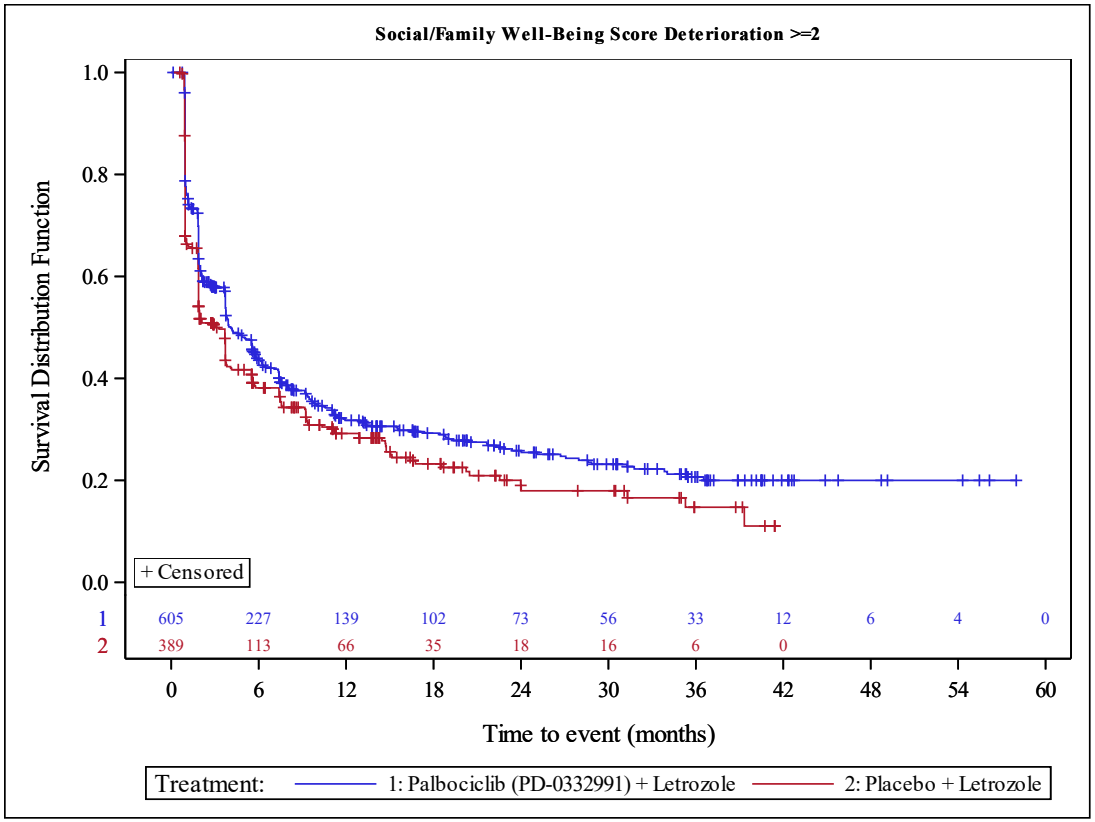
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



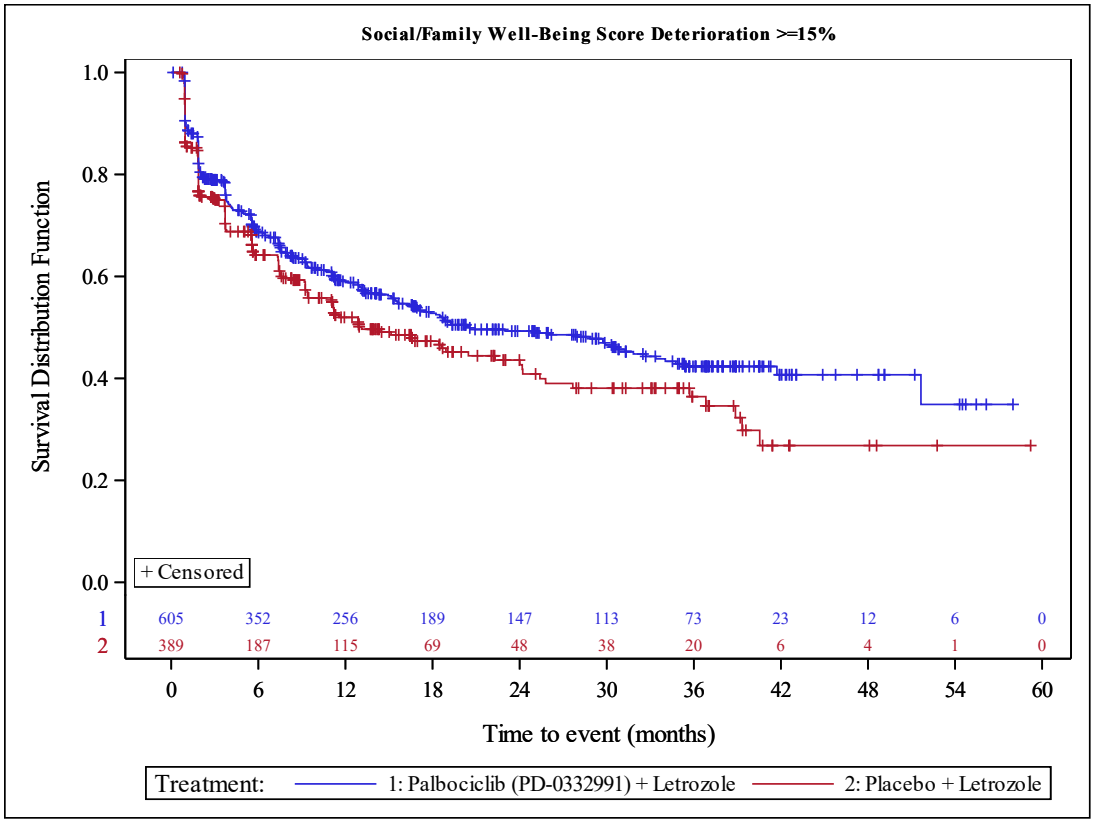
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



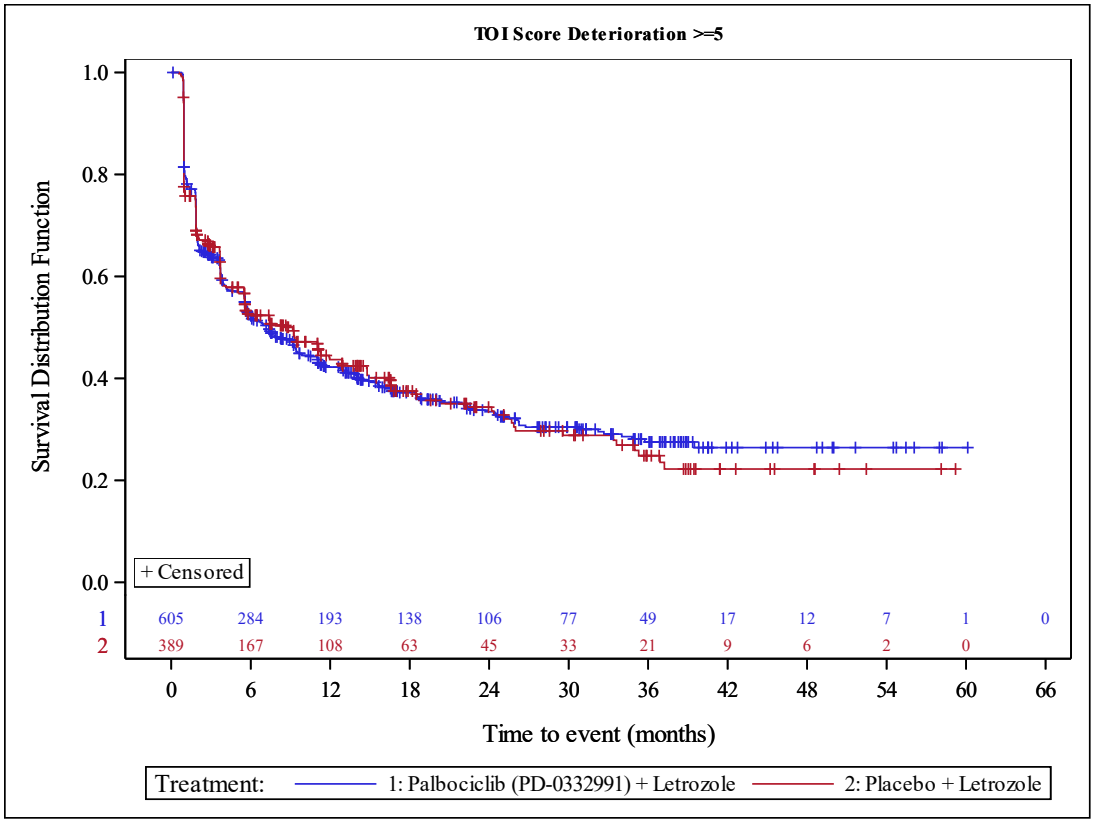
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



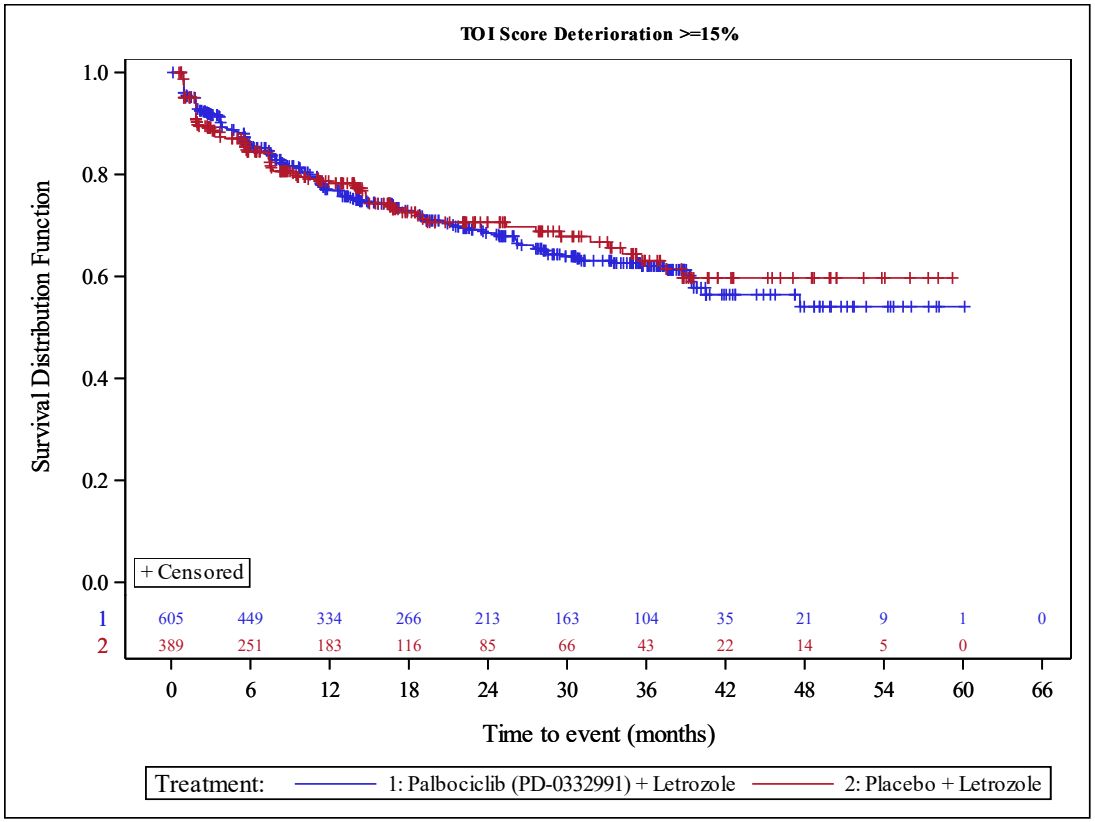
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to TOI Score Deterioration >=5
PRO Analysis Set



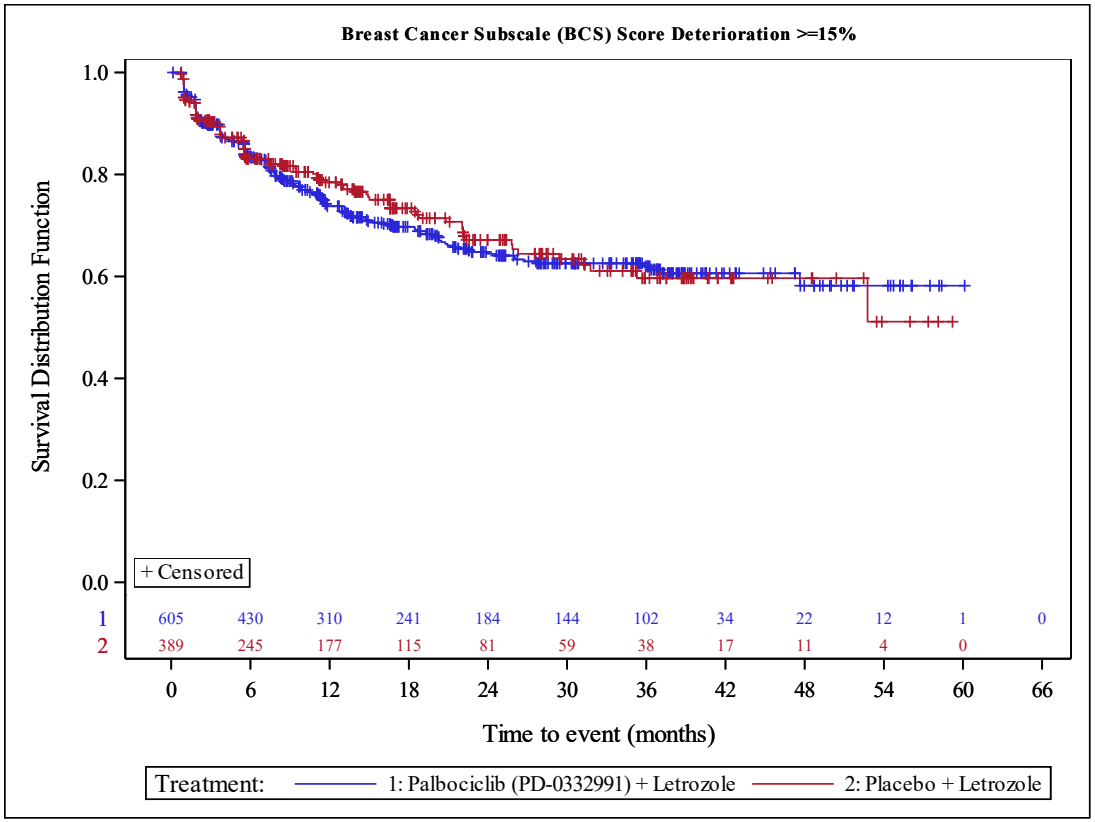
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to TOI Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



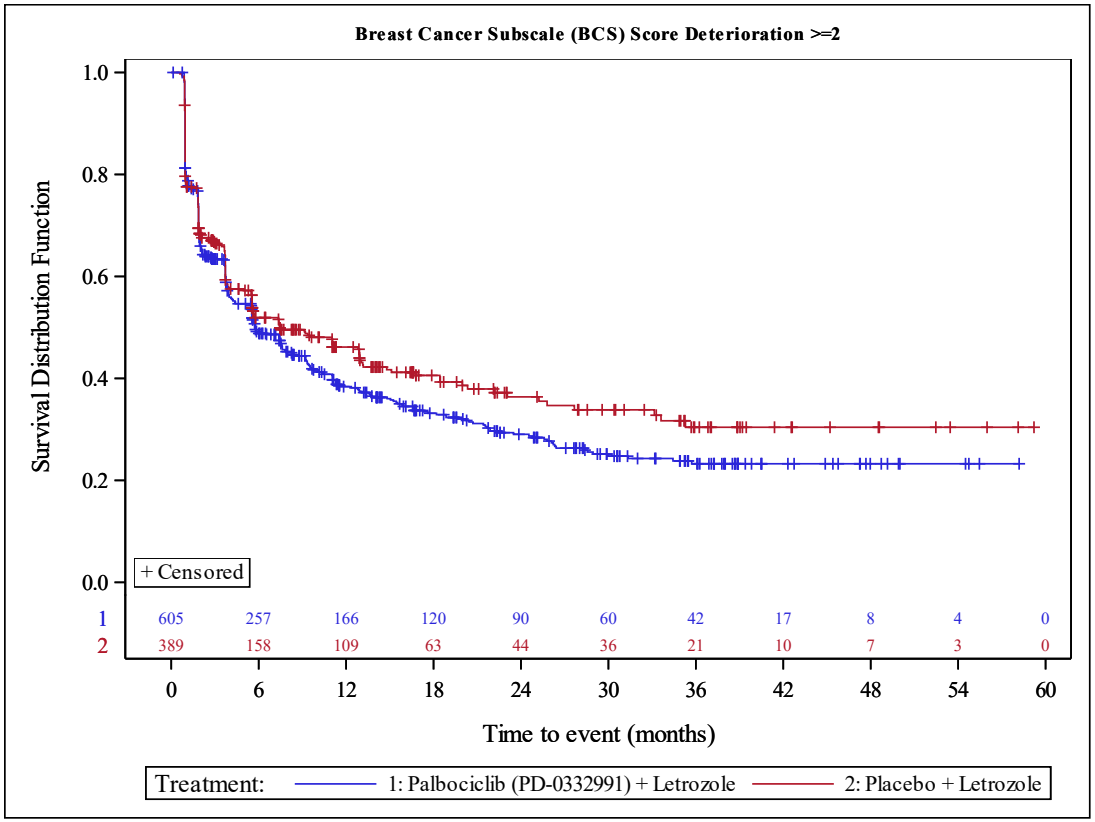
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

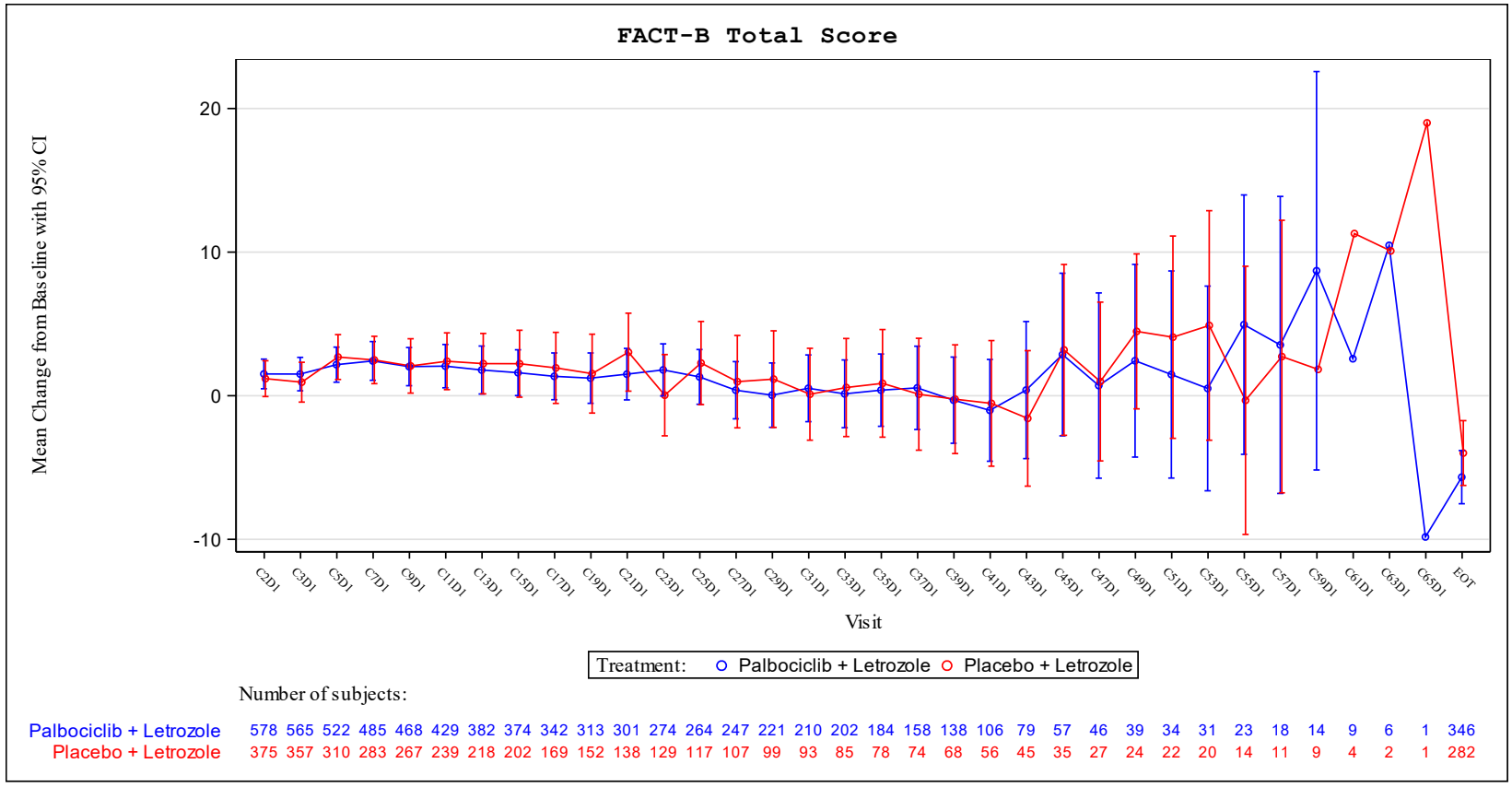
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

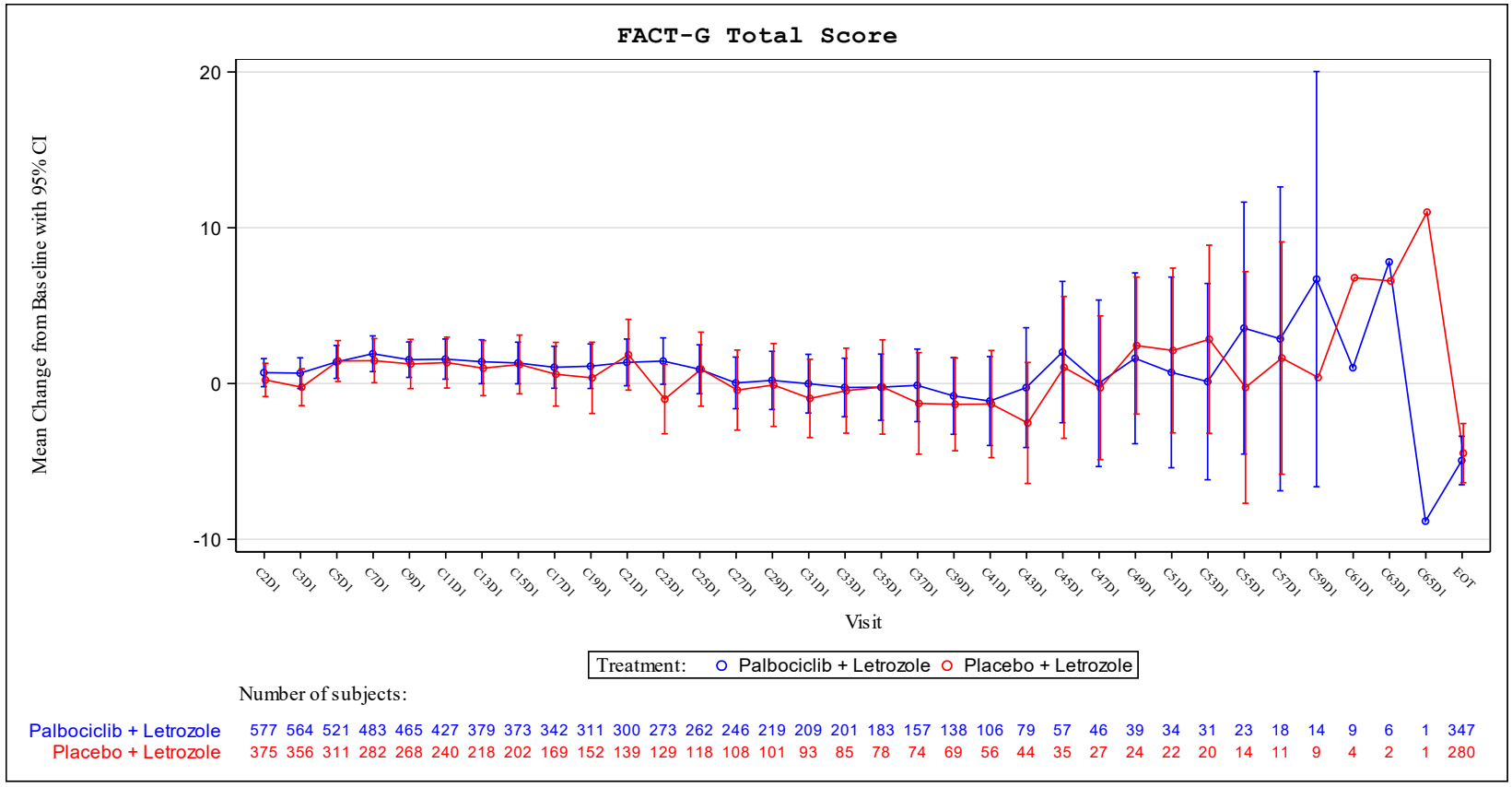
Anhang 4-G 2.8.3: Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for FACT-B Total Score
PRO Analysis Set



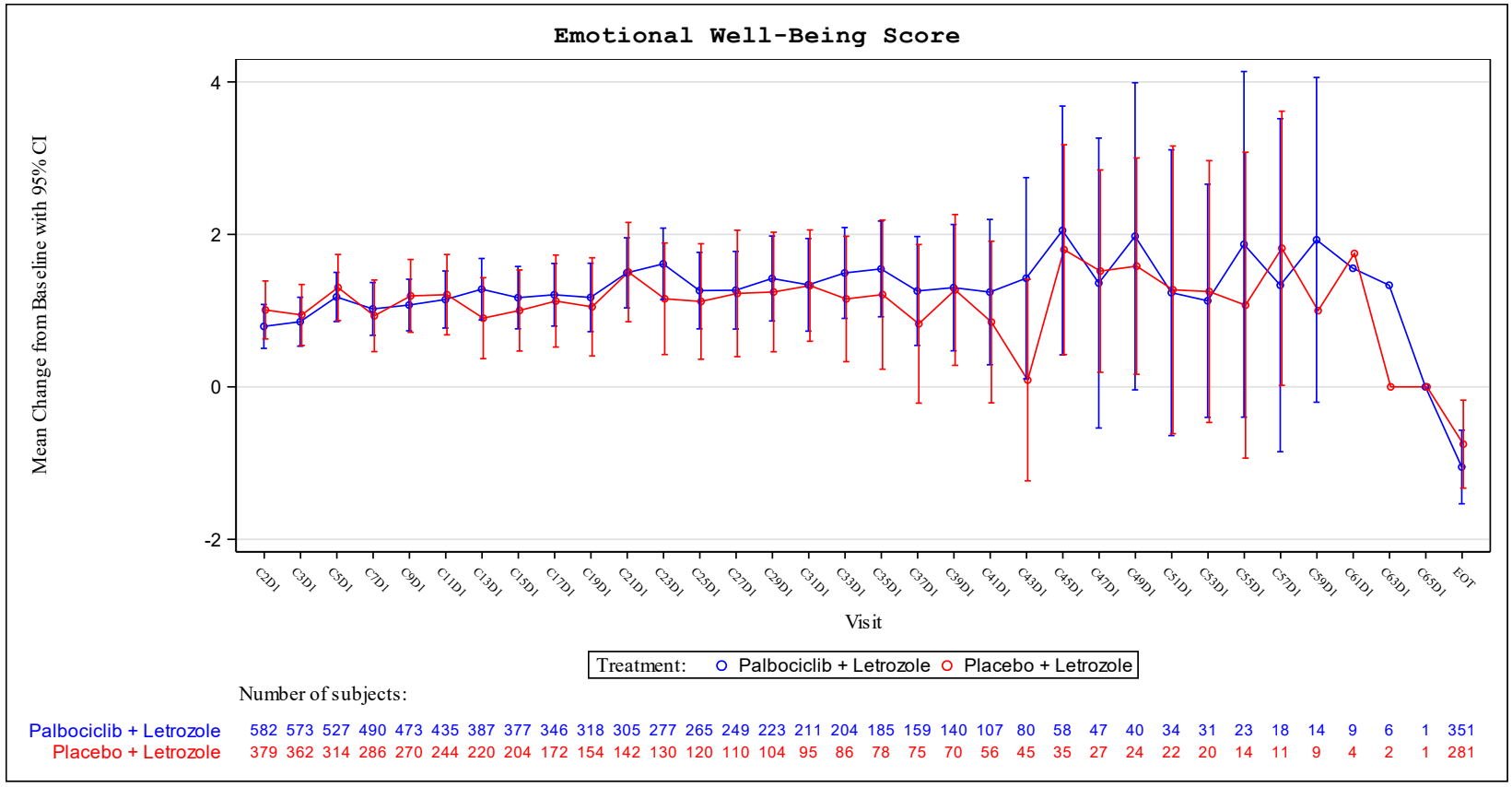
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for FACT-G Total Score
PRO Analysis Set



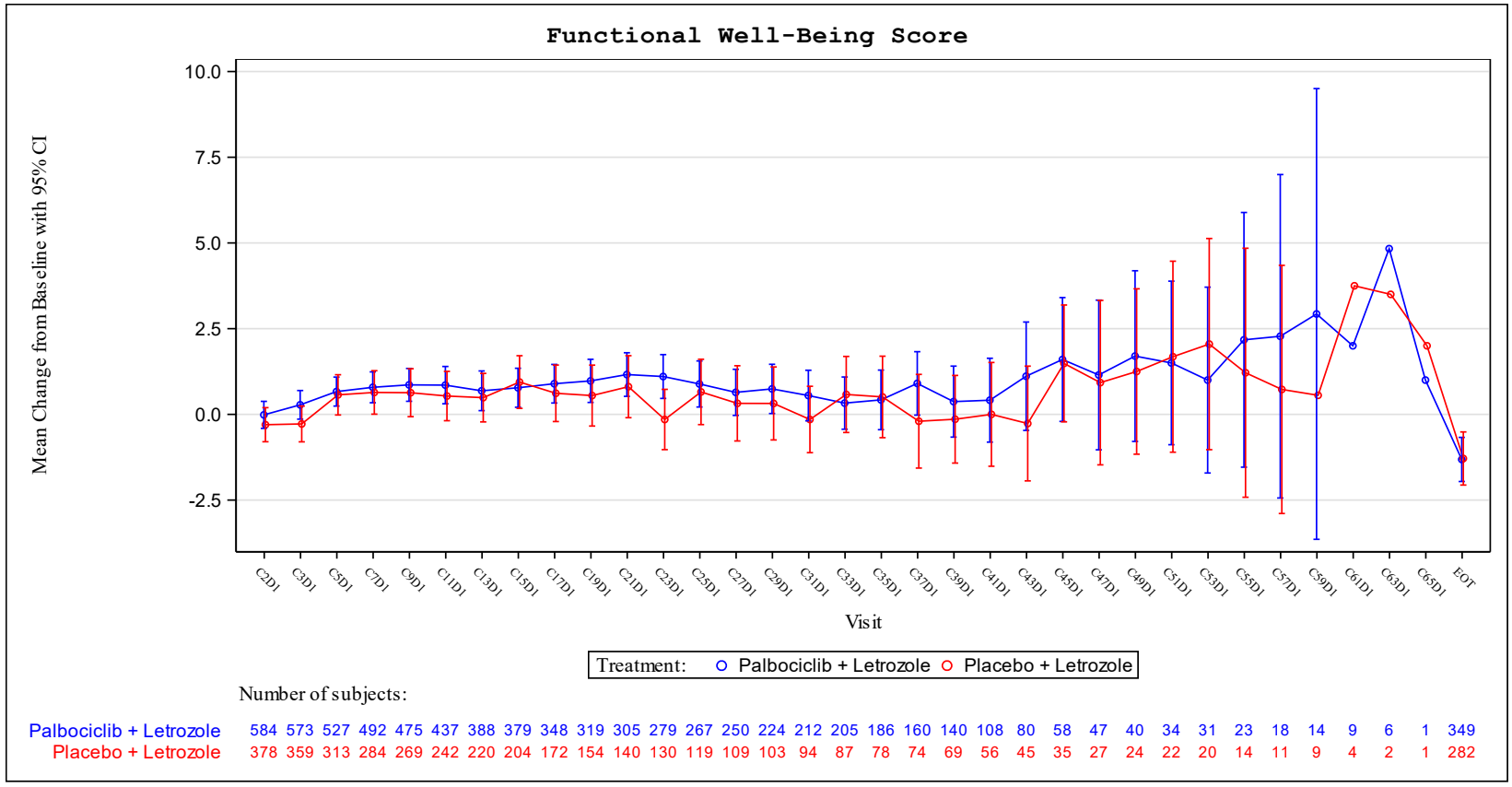
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Emotional Well-Being Score
PRO Analysis Set



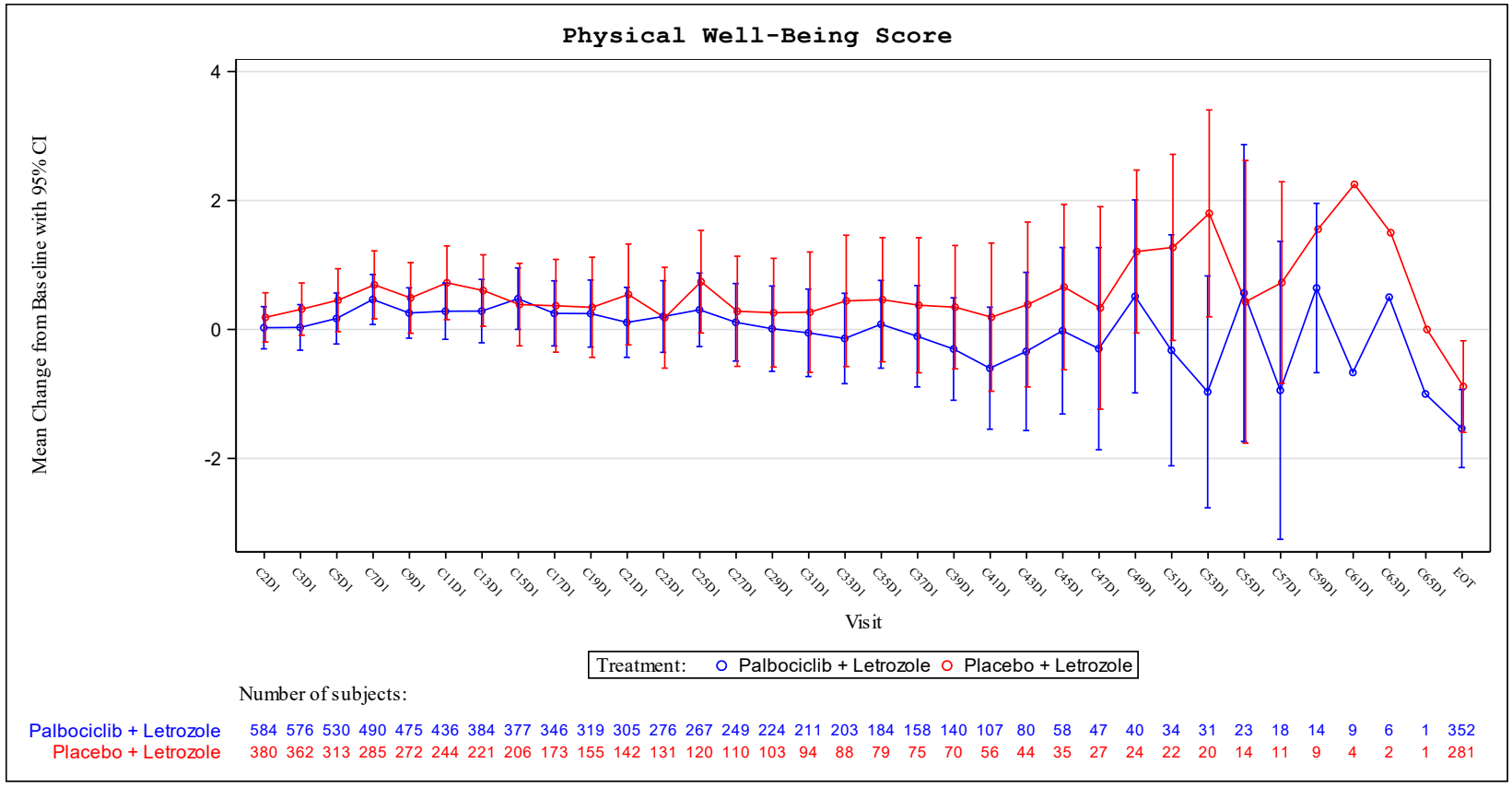
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Functional Well-Being Score
PRO Analysis Set



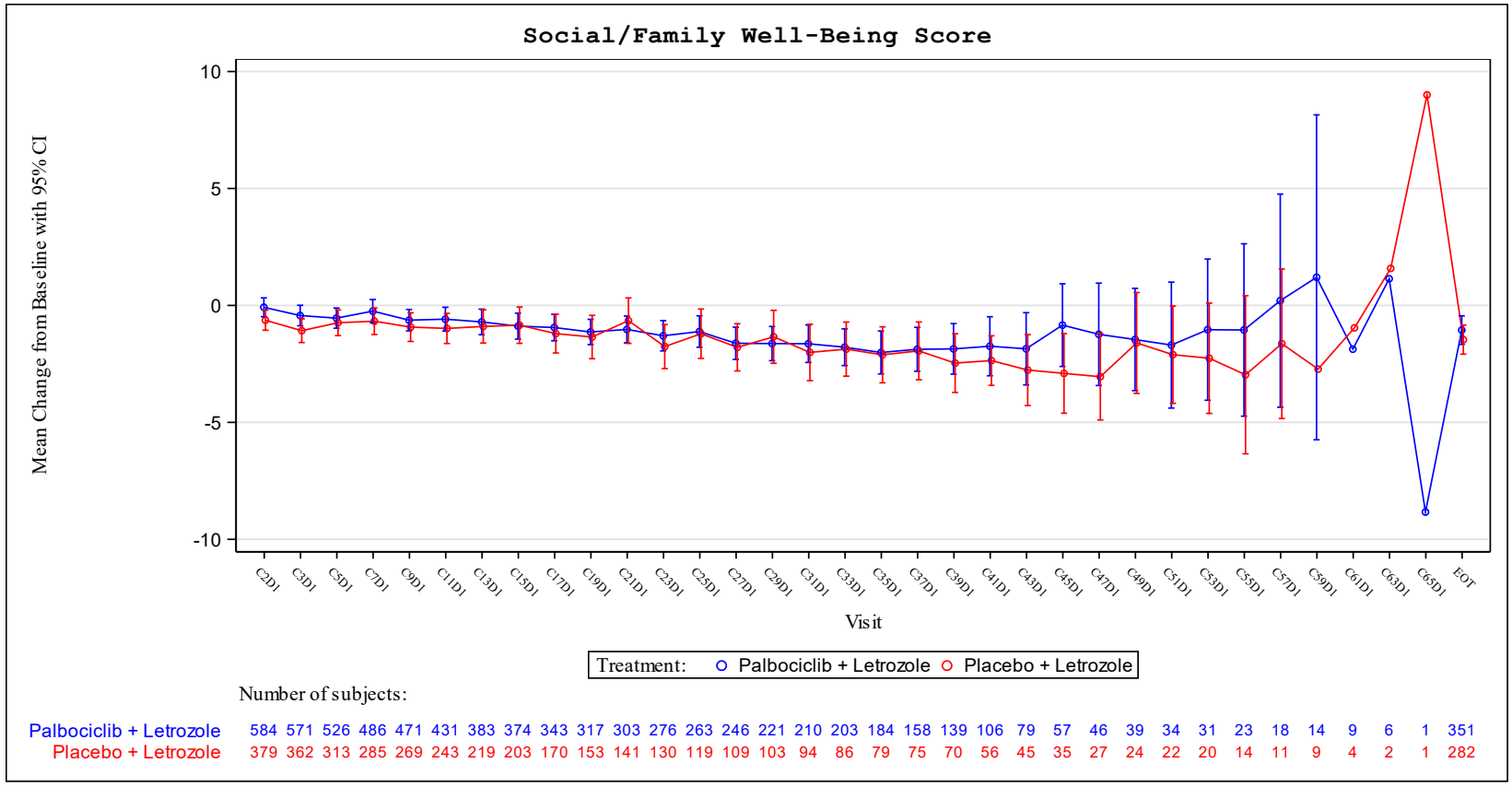
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Physical Well-Being Score
PRO Analysis Set



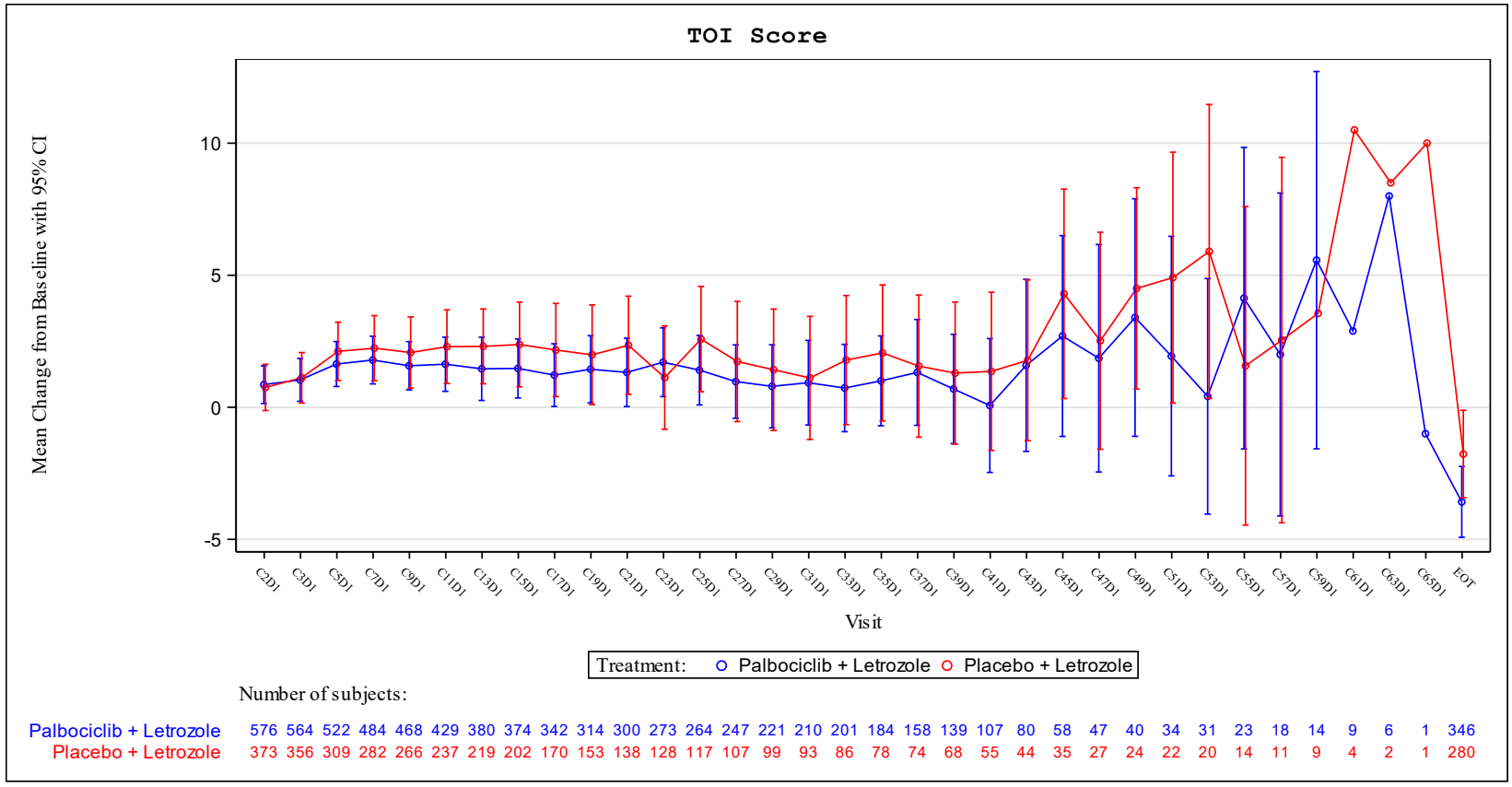
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score
PRO Analysis Set



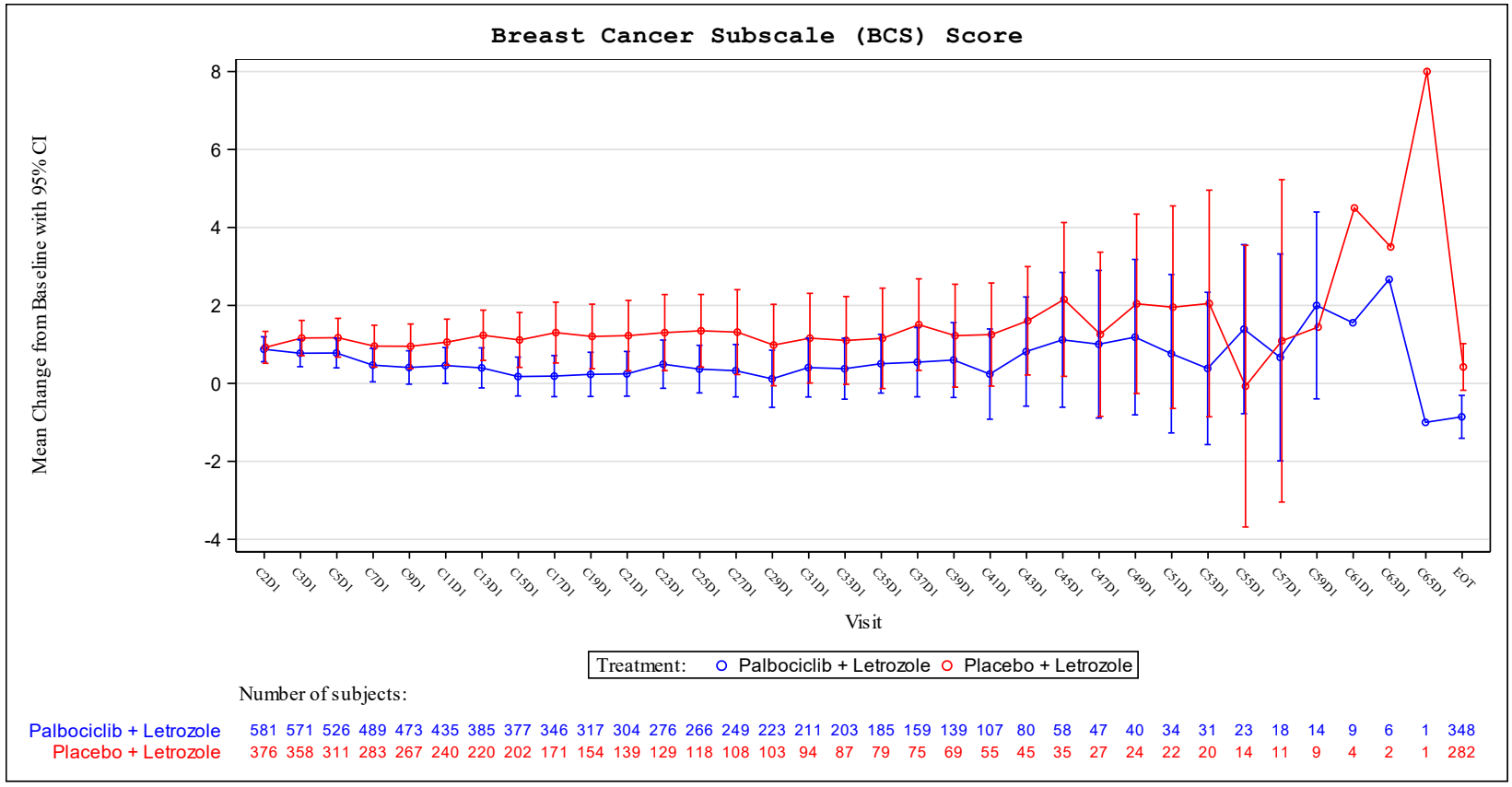
95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for TOI Score
PRO Analysis Set



95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Graphical Summary of Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score
PRO Analysis Set



95% CIs are not drawn for visits with Number of subjects<10.

Anhang 4-G 2.9: Unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-G 2.9.1: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

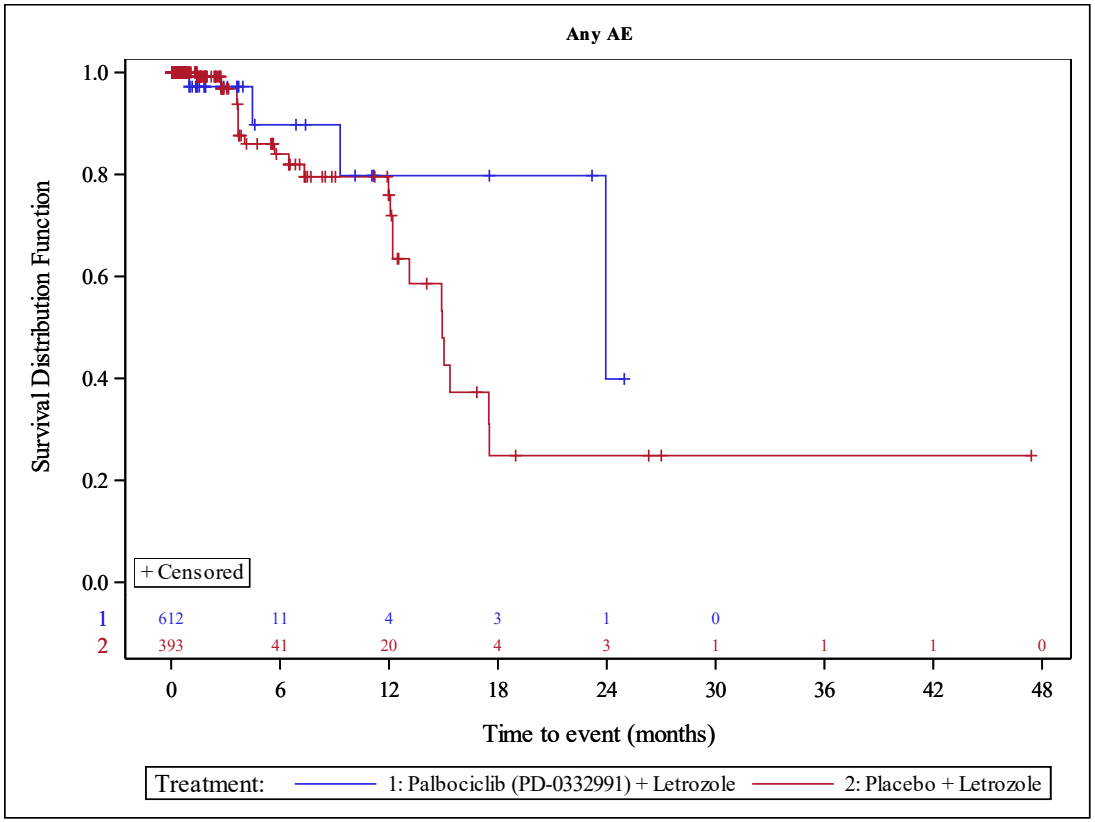
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	608 (99.3)	369 (93.9)
Number of censored subjects, n (%)	4 (0.7)	24 (6.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.1 (0.1, 0.2)	0.2 (0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.5 (0.4, 0.5)	0.5 (0.5, 0.7)
75%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	1.9 (1.5, 2.8)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.99 (1.72, 2.31)	
p-value [3]	<.0001	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.99 (1.72, 2.31)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.05 (1.02, 1.07)	
p-value [4]	0.0002	
Odds Ratio (95% CI) [4]	5.76 (1.89, 17.52)	
p-value [4]	0.0021	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.03, 0.08)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 2.9.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.9.3: Ergebnisse für SUE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

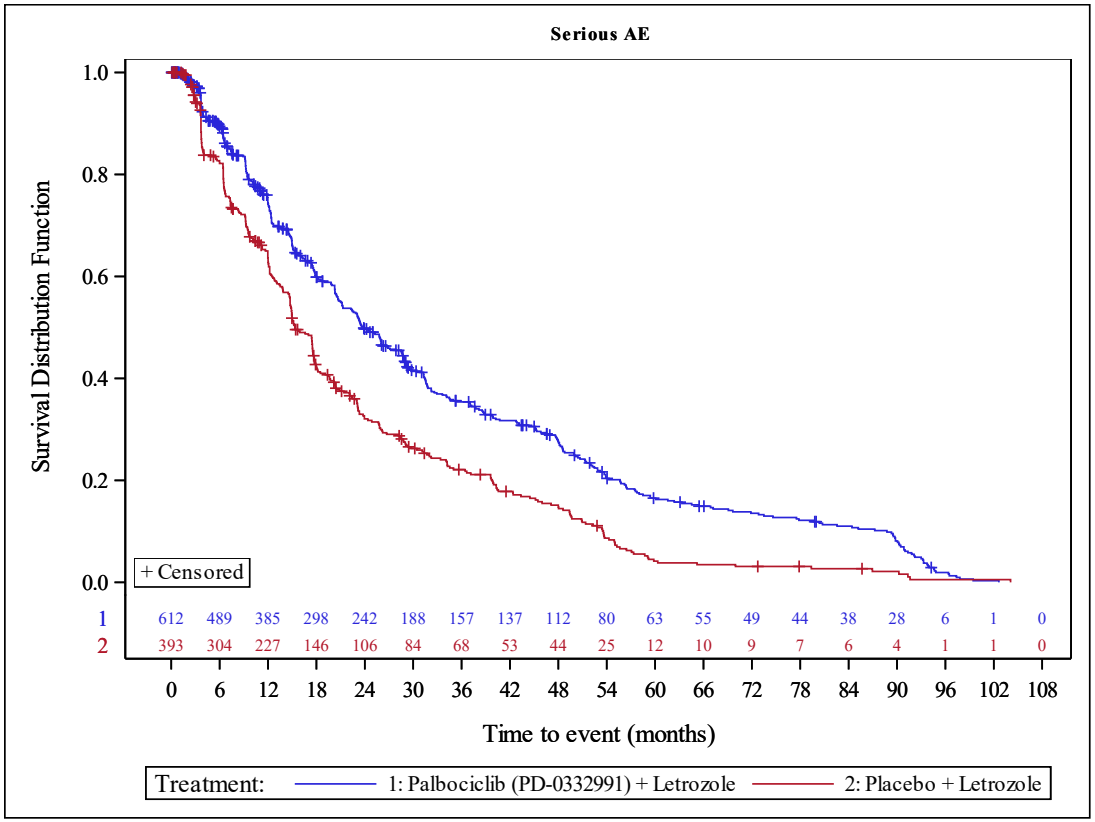
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	148 (24.2)	54 (13.7)
Number of censored subjects, n (%)	464 (75.8)	339 (86.3)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	29.2 (24.6, 43.4)	52.8 (30.2, 77.9)
Median (95% CI)	NE (80.0, NE)	85.7 (72.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.98, 1.86)	
p-value [3]	0.0611	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (0.99, 1.87)	
p-value [3]	0.0551	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.62 (1.22, 2.15)	
p-value [4]	0.0010	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.82 (1.29, 2.57)	
p-value [4]	0.0007	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.09 (0.04, 0.14)	
p-value [4]	0.0004	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 2.9.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für SUE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.9.5: Ergebnisse für Schwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

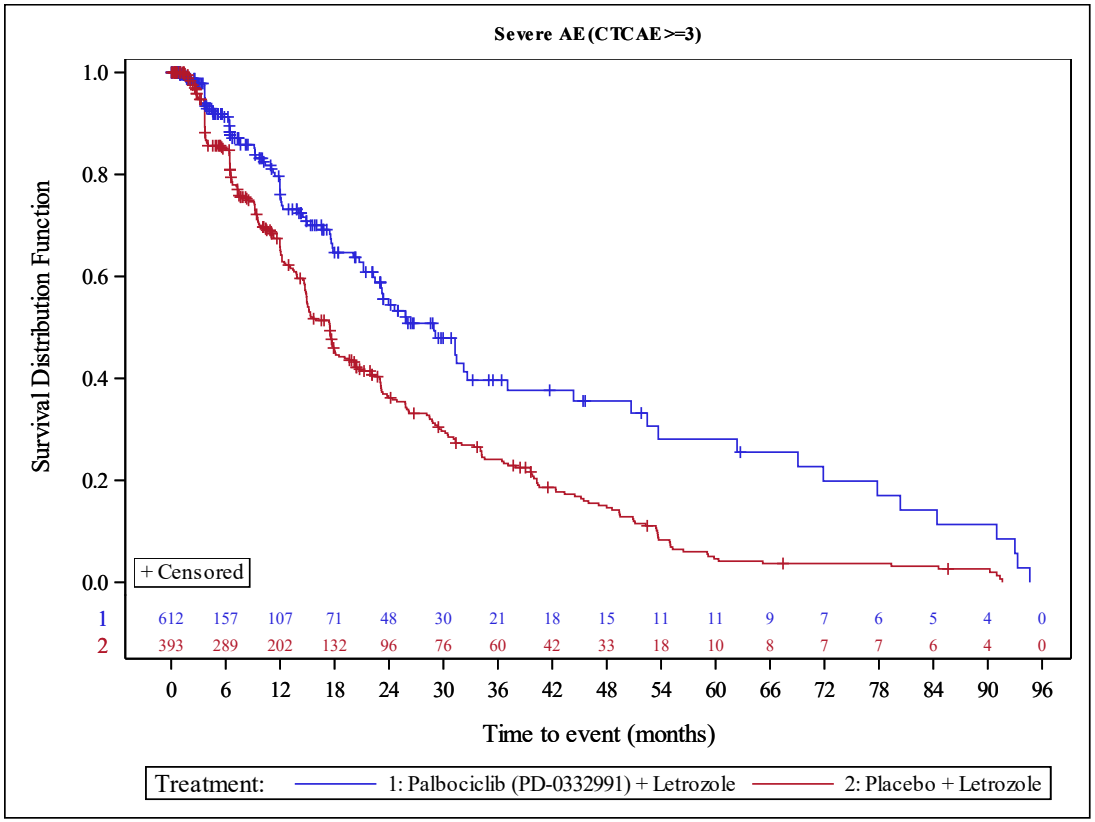
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	522 (85.3)	107 (27.2)
Number of censored subjects, n (%)	90 (14.7)	286 (72.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	17.7 (10.9, 21.9)
Median (95% CI)	1.0 (0.9, 1.0)	67.4 (41.5, NE)
75%-ile (95% CI)	8.2 (5.6, 14.1)	NE (85.6, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.50 (5.22, 8.09)	
p-value [3]	<.0001	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.55 (5.26, 8.16)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	3.08 (2.62, 3.63)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	14.80 (10.69, 20.49)	
p-value [4]	<.0001	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.58 (0.53, 0.63)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 2.9.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Schwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.9.7: Ergebnisse für Nichtschwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

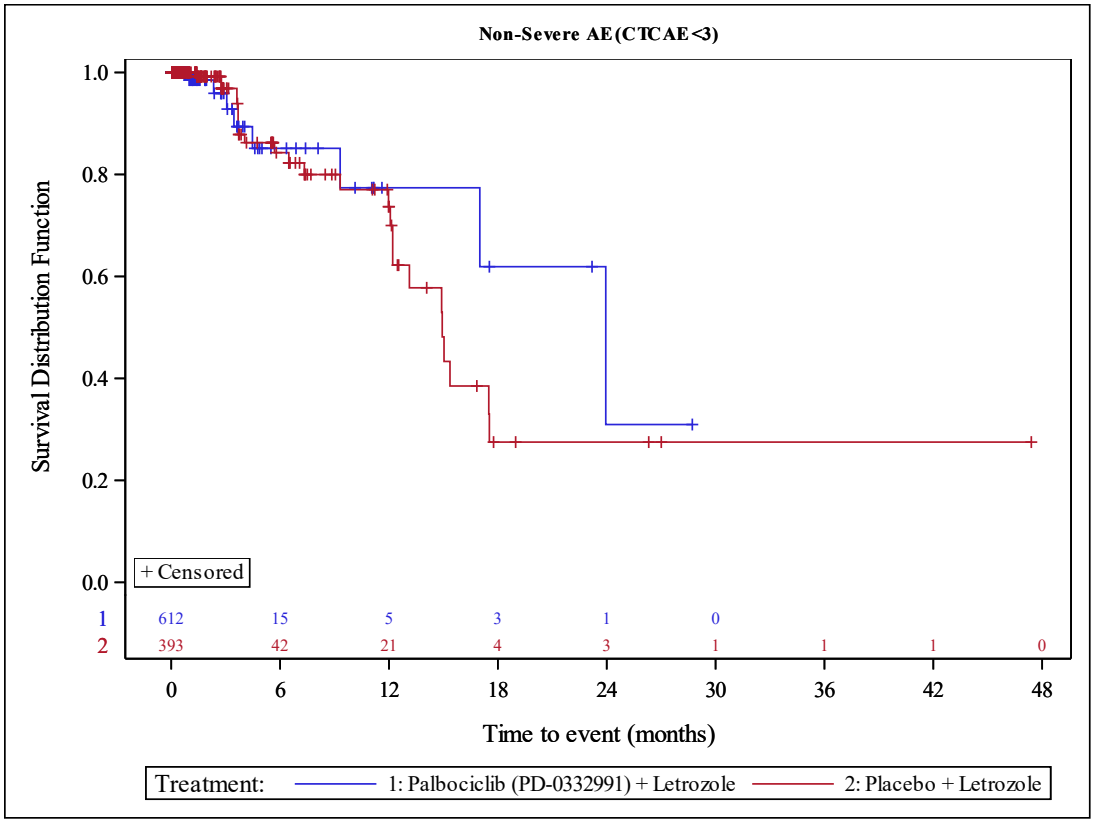
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	604 (98.7)	368 (93.6)
Number of censored subjects, n (%)	8 (1.3)	25 (6.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.2 (0.1, 0.2)	0.2 (0.1, 0.3)
Median (95% CI)	0.5 (NE, NE)	0.5 (0.5, 0.8)
75%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.6)	2.0 (1.6, 2.8)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.73 (1.50, 1.99)	
p-value [3]	<.0001	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.73 (1.50, 1.99)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.04 (1.02, 1.07)	
p-value [4]	0.0016	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.82 (1.10, 7.19)	
p-value [4]	0.0303	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.02, 0.07)	
p-value [4]	0.0002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 2.9.8: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.9.9: Ergebnisse für AESI – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	9.84 (1.29, 74.98)	
p-value [4]	0.0274	
Odds Ratio (95% CI) [4]	10.07 (1.31, 77.39)	
p-value [4]	0.0265	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
p-value [4]	0.0002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	9 (1.5)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	603 (98.5)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	5.41 (0.65, 45.30)	
p-value [4]	0.1196	
Odds Ratio (95% CI) [4]	5.48 (0.65, 46.24)	
p-value [4]	0.1182	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (0.00, 0.02)	
p-value [4]	0.0044	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	9.84 (1.29, 74.98)	
p-value [4]	0.0274	
Odds Ratio (95% CI) [4]	10.07 (1.31, 77.39)	
p-value [4]	0.0265	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
p-value [4]	0.0002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	612 (100.0)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	612 (100.0)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	612 (100.0)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	612 (100.0)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	612 (100.0)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	612 (100.0)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	612 (100.0)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	612 (100.0)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	612 (100.0)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Odds Ratio (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		
Risk Difference (95% CI) [4]	NE	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	77 (12.6)	30 (7.6)
Number of censored subjects, n (%)	535 (87.4)	363 (92.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	65.7 (60.9, NE)	90.5 (52.1, NE)
Median (95% CI)	NE (92.9, NE)	NE (90.5, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.34 (0.87, 2.06)	
p-value [3]	0.1817	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (0.88, 2.09)	
p-value [3]	0.1652	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.62 (1.07, 2.45)	
p-value [4]	0.0239	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.71 (1.08, 2.70)	
p-value [4]	0.0214	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.09)	
p-value [4]	0.0109	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	3 (0.5)	1 (0.3)
Number of censored subjects, n (%)	609 (99.5)	392 (99.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (77.9, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (77.9, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.69 (0.07, 6.96)	
p-value [3]	0.7547	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.72 (0.07, 7.11)	
p-value [3]	0.7744	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.16, 14.34)	
p-value [4]	0.7248	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.50 (0.16, 14.54)	
p-value [4]	0.7247	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.01)	
p-value [4]	0.7084	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	7 (1.1)	1 (0.3)
Number of censored subjects, n (%)	605 (98.9)	392 (99.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (92.9, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.10 (0.25, 17.74)	
p-value [3]	0.4860	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.24 (0.27, 18.65)	
p-value [3]	0.4422	
Relative Risk (95% CI) [4]	3.50 (0.43, 28.27)	
p-value [4]	0.2399	
Odds Ratio (95% CI) [4]	3.54 (0.43, 28.95)	
p-value [4]	0.2384	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.02)	
p-value [4]	0.1458	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	75 (12.3)	29 (7.4)
Number of censored subjects, n (%)	537 (87.7)	364 (92.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	65.7 (60.9, NE)	90.5 (73.9, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (90.5, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (0.88, 2.11)	
p-value [3]	0.1674	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (0.89, 2.13)	
p-value [3]	0.1523	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.64 (1.07, 2.51)	
p-value [4]	0.0232	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.73 (1.09, 2.76)	
p-value [4]	0.0205	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.09)	
p-value [4]	0.0098	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	9 (1.5)	3 (0.8)
Number of censored subjects, n (%)	603 (98.5)	390 (99.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.17 (0.31, 4.45)	
p-value [3]	0.8137	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.17 (0.31, 4.44)	
p-value [3]	0.8186	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.58 (0.40, 6.27)	
p-value [4]	0.5120	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.59 (0.40, 6.38)	
p-value [4]	0.5122	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
p-value [4]	0.4366	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	3 (0.5)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	609 (99.5)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	3.51 (0.18, 67.61)	
p-value [4]	0.4058	
Odds Ratio (95% CI) [4]	3.53 (0.18, 68.60)	
p-value [4]	0.4051	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.00, 0.01)	
p-value [4]	0.1112	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.2)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	611 (99.8)	393 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
p-value [3]		
Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.06, 36.76)	
p-value [4]	0.8026	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.51 (0.06, 37.10)	
p-value [4]	0.8026	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.00, 0.00)	
p-value [4]	0.3584	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	8 (1.3)	3 (0.8)
Number of censored subjects, n (%)	604 (98.7)	390 (99.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.26, 3.93)	
p-value [3]	0.9859	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.26, 3.92)	
p-value [3]	0.9918	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.43 (0.36, 5.73)	
p-value [4]	0.6131	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.43 (0.35, 5.83)	
p-value [4]	0.6138	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
p-value [4]	0.5666	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	51 (8.3)	25 (6.4)
Number of censored subjects, n (%)	561 (91.7)	368 (93.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.4, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (0.84, 2.24)	
p-value [3]	0.2090	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (0.84, 2.24)	
p-value [3]	0.2041	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.53 (0.97, 2.42)	
p-value [4]	0.0691	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.59 (0.96, 2.62)	
p-value [4]	0.0717	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.00, 0.06)	
p-value [4]	0.0615	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	5 (0.8)	2 (0.5)
Number of censored subjects, n (%)	607 (99.2)	391 (99.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.66 (0.12, 3.61)	
p-value [3]	0.6292	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.71 (0.13, 3.79)	
p-value [3]	0.6827	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.25 (0.24, 6.39)	
p-value [4]	0.7887	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.25 (0.24, 6.51)	
p-value [4]	0.7886	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.01)	
p-value [4]	0.7820	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	13 (2.1)	7 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	599 (97.9)	386 (98.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.93 (0.36, 2.41)	
p-value [3]	0.8860	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.93 (0.36, 2.40)	
p-value [3]	0.8840	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.14 (0.46, 2.84)	
p-value [4]	0.7746	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.15 (0.45, 2.90)	
p-value [4]	0.7724	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
p-value [4]	0.7441	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

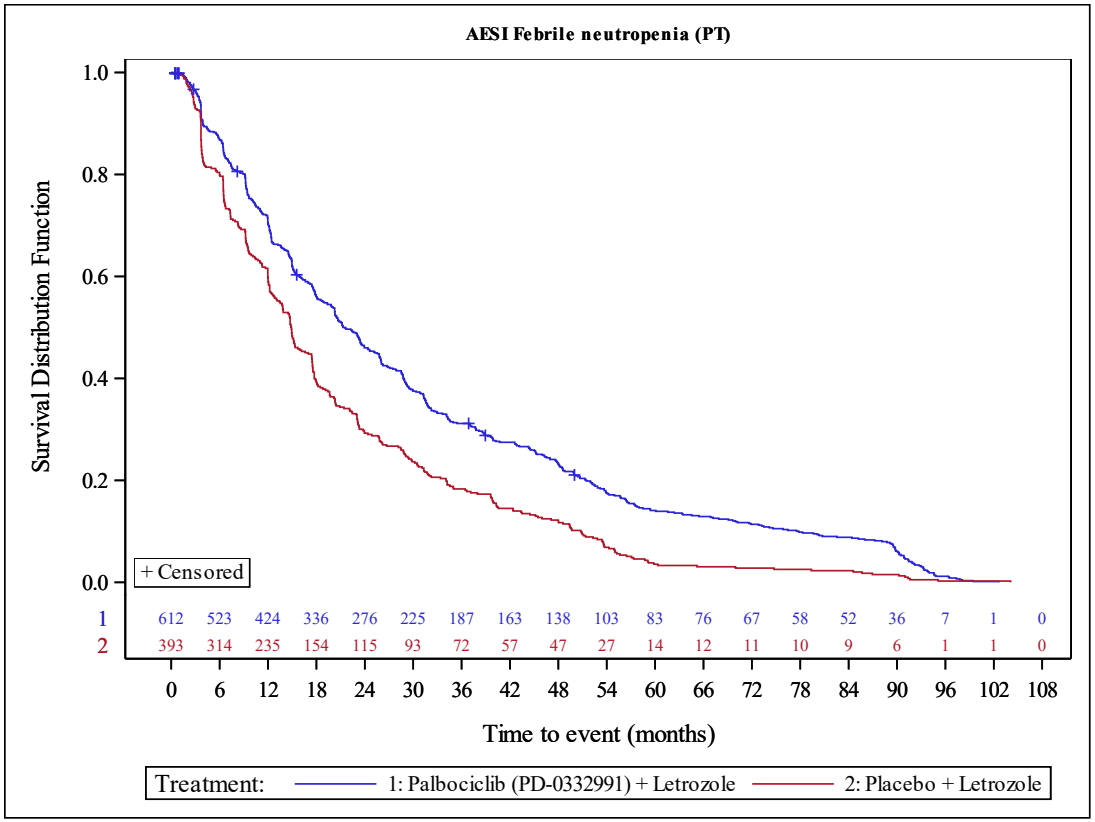
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	43 (7.0)	20 (5.1)
Number of censored subjects, n (%)	569 (93.0)	373 (94.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.4, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.56 (0.91, 2.68)	
p-value [3]	0.1048	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.56 (0.91, 2.68)	
p-value [3]	0.1036	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.71 (1.03, 2.85)	
p-value [4]	0.0397	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.79 (1.03, 3.13)	
p-value [4]	0.0400	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.00, 0.06)	
p-value [4]	0.0314	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

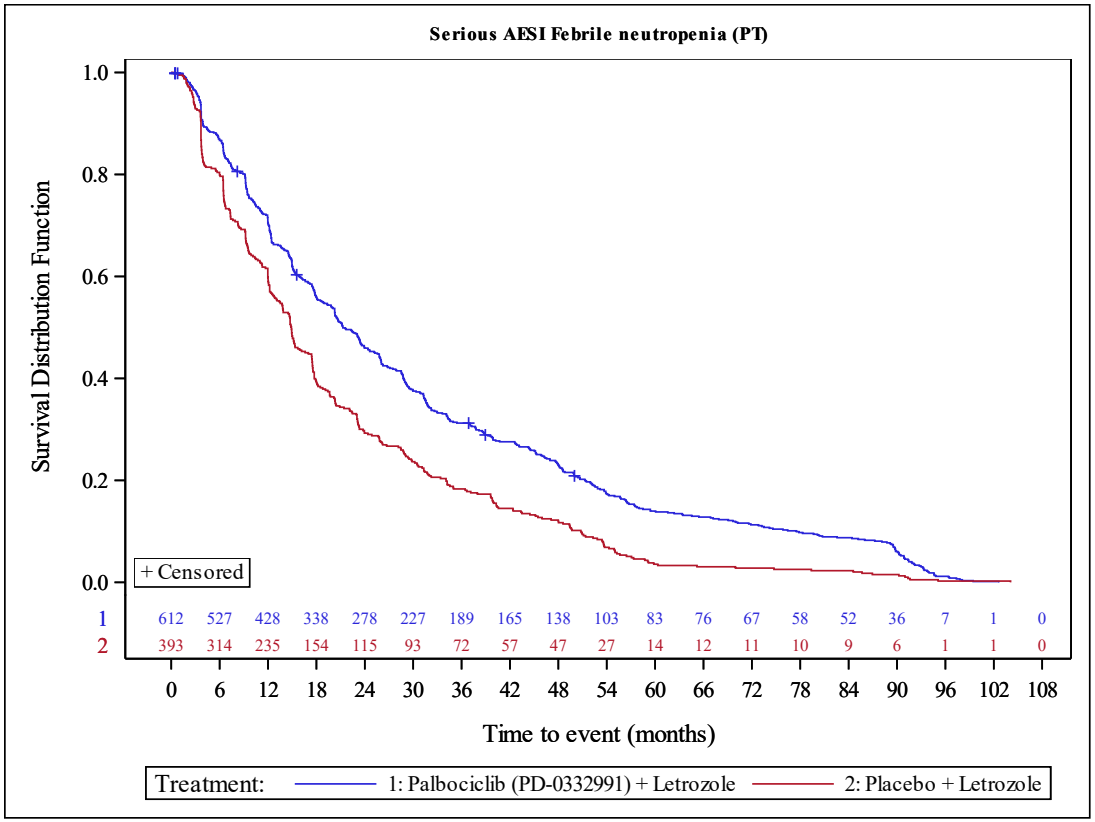
Anhang 4-G 2.9.10: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



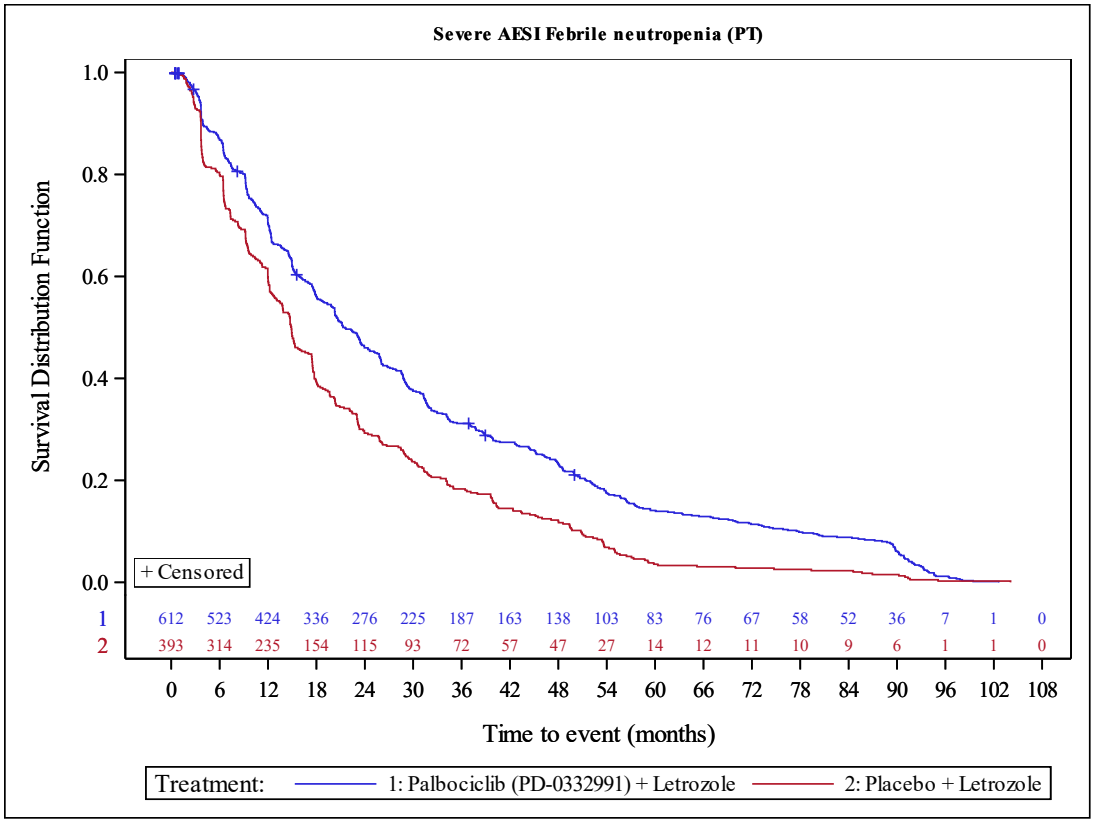
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



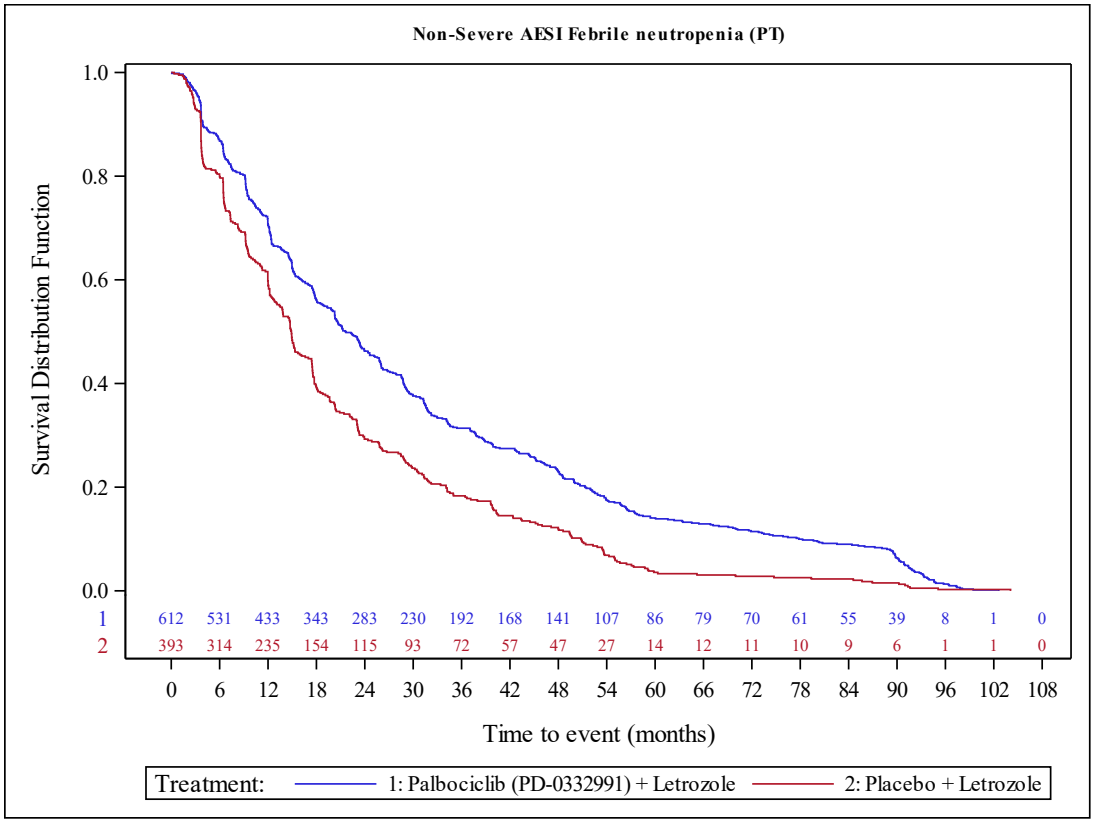
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



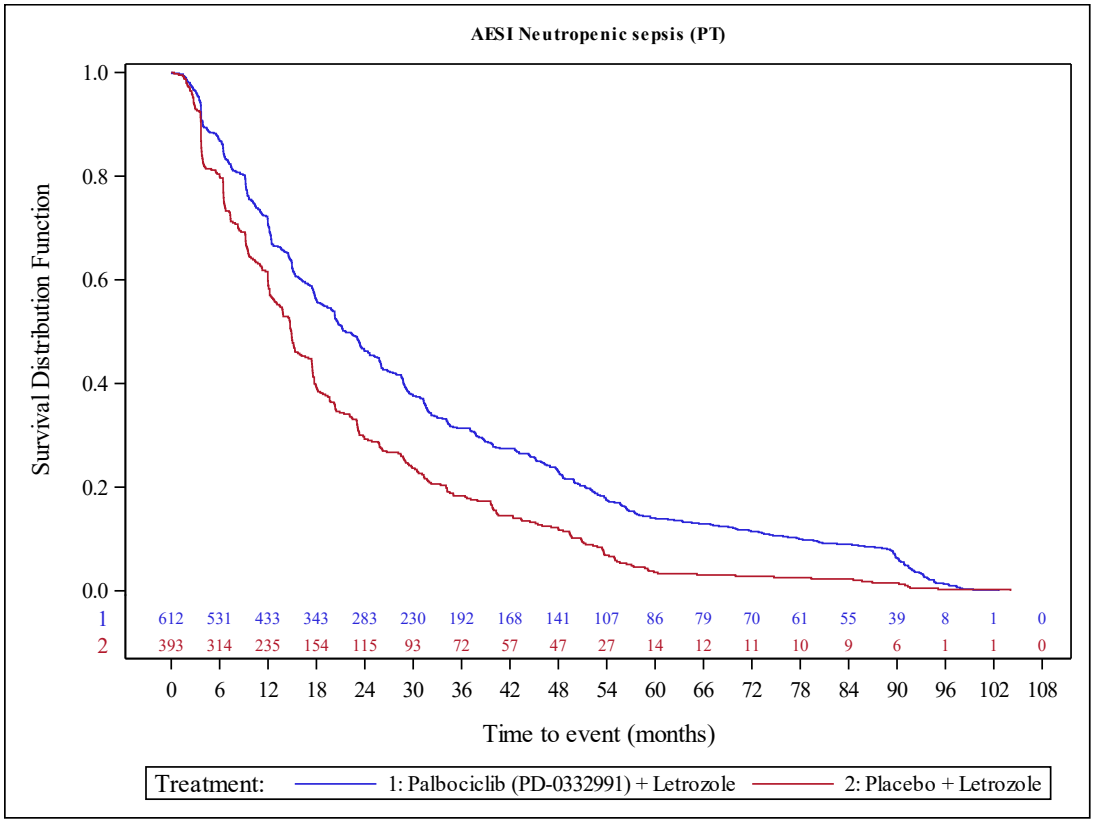
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)
Safety Analysis Set



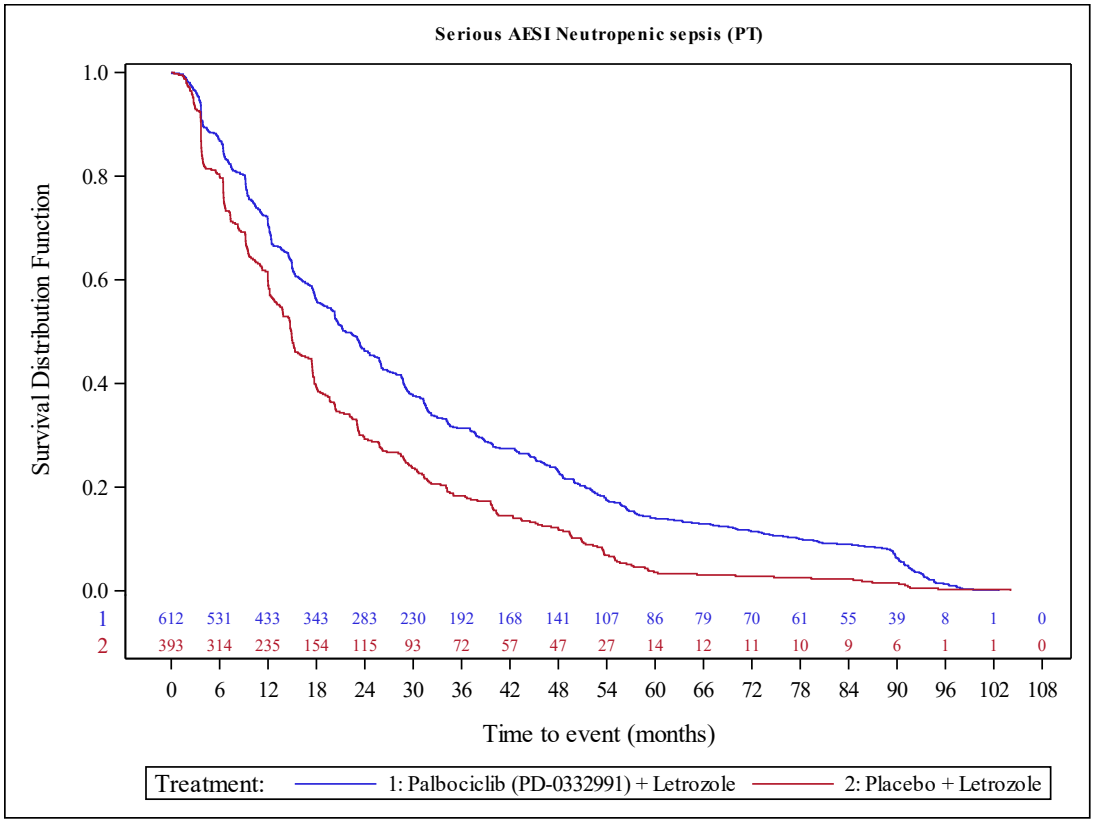
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



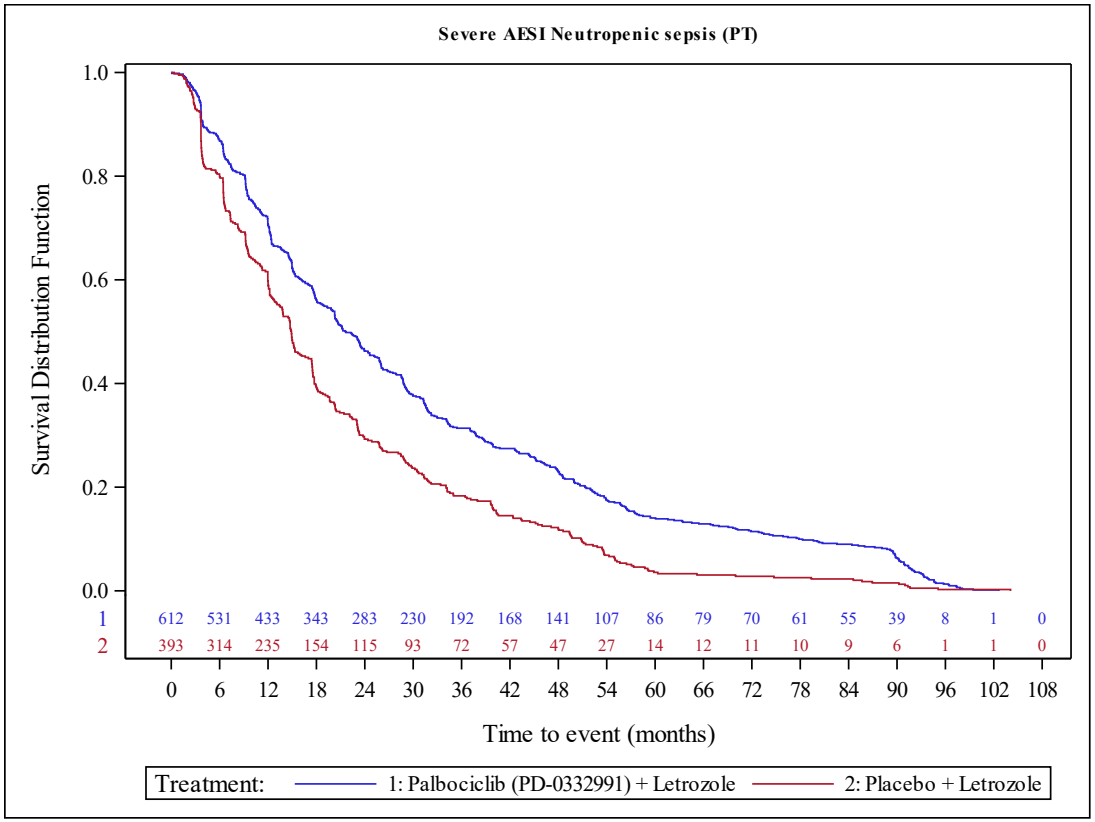
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



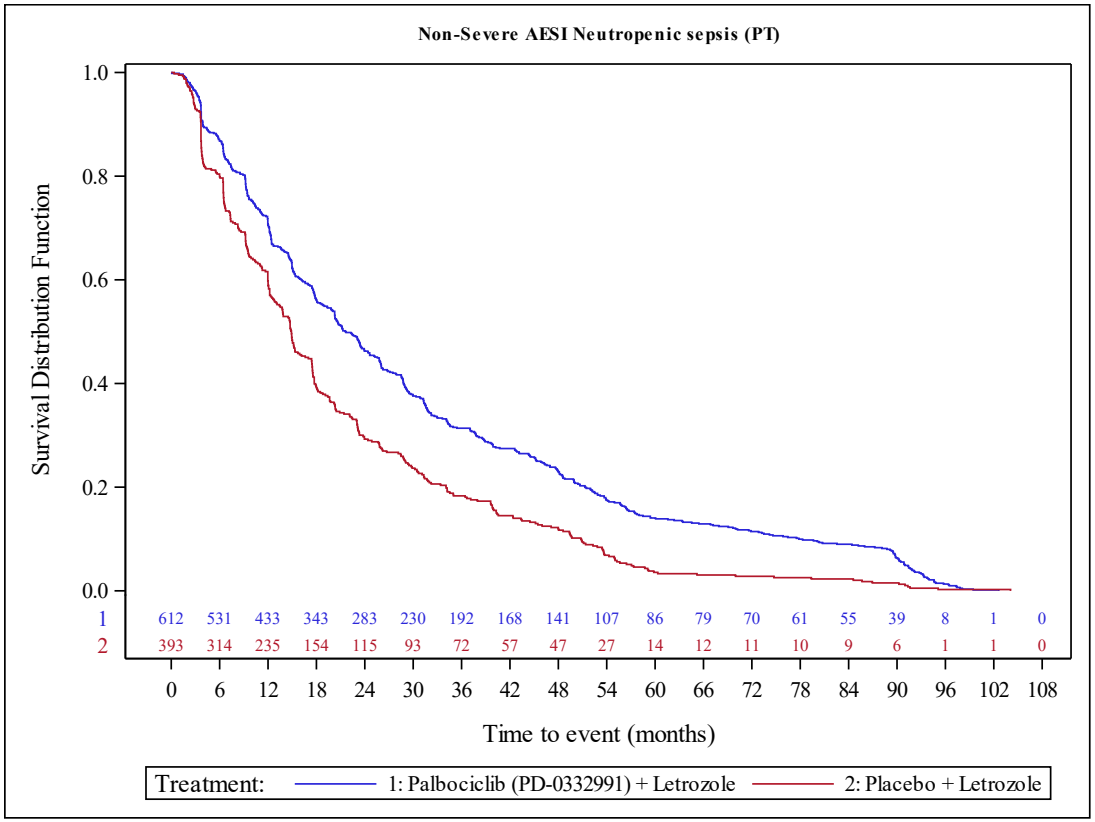
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



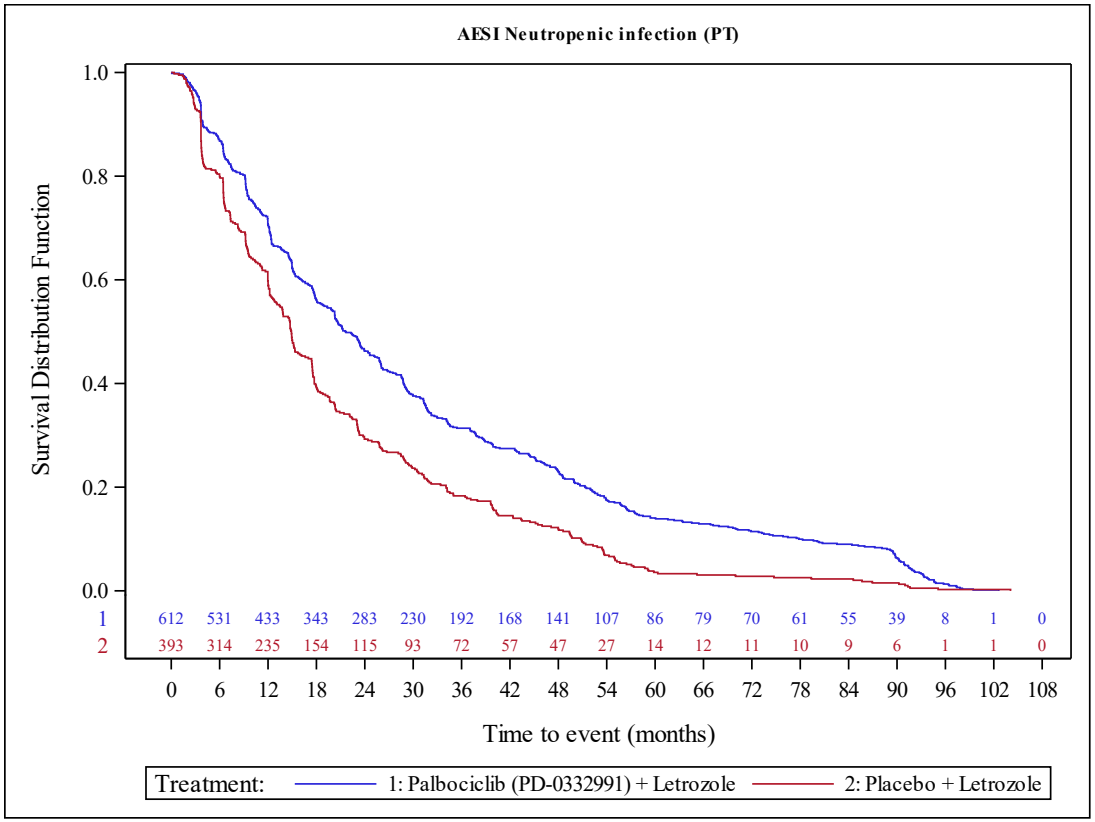
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)
Safety Analysis Set



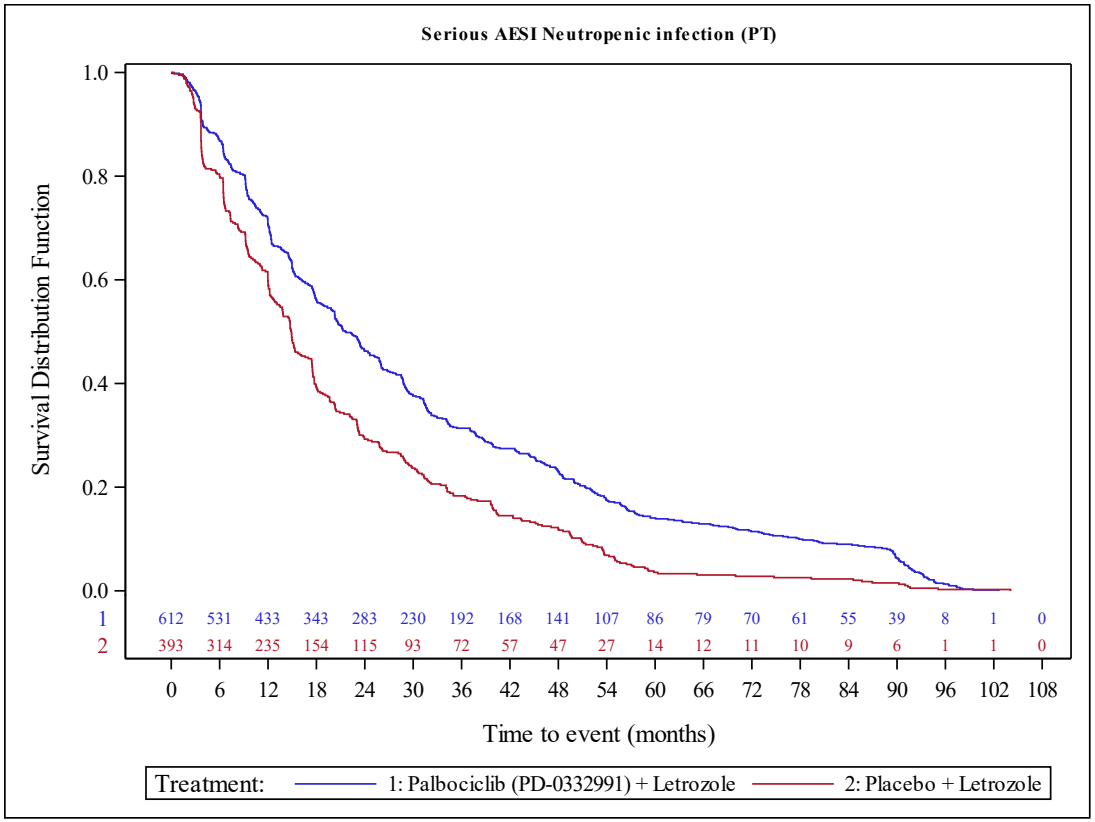
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



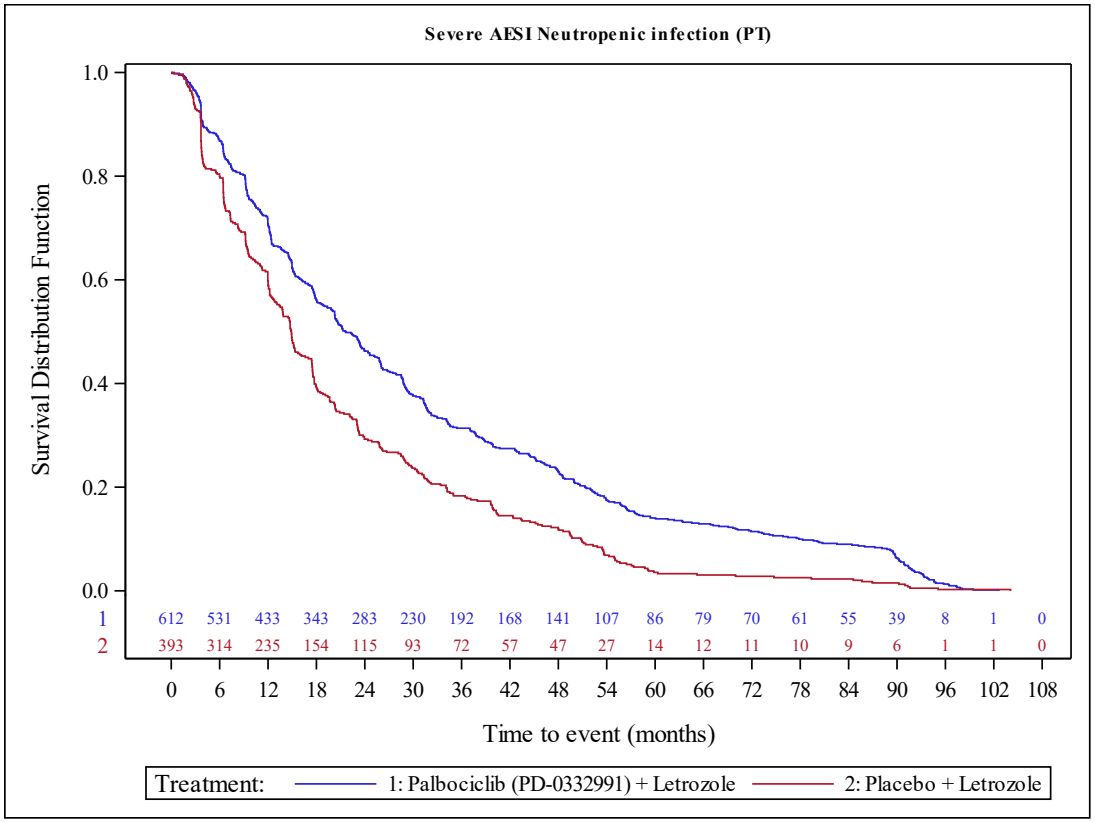
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



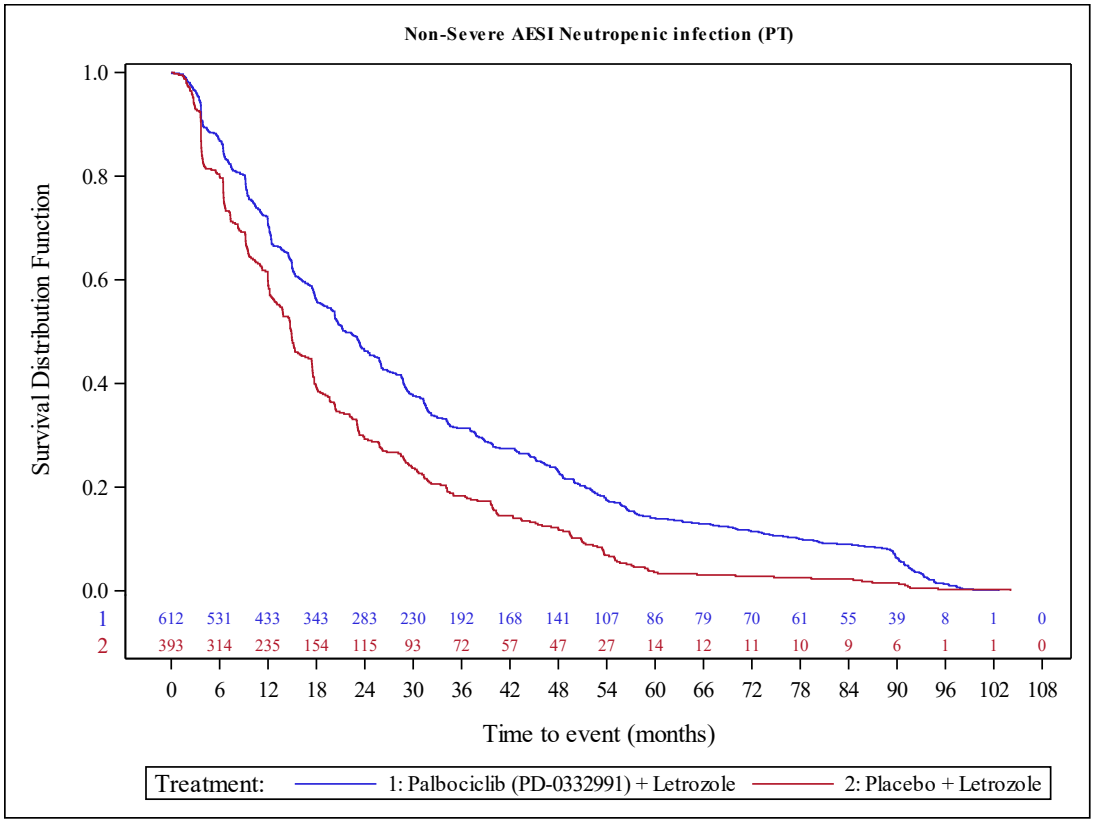
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



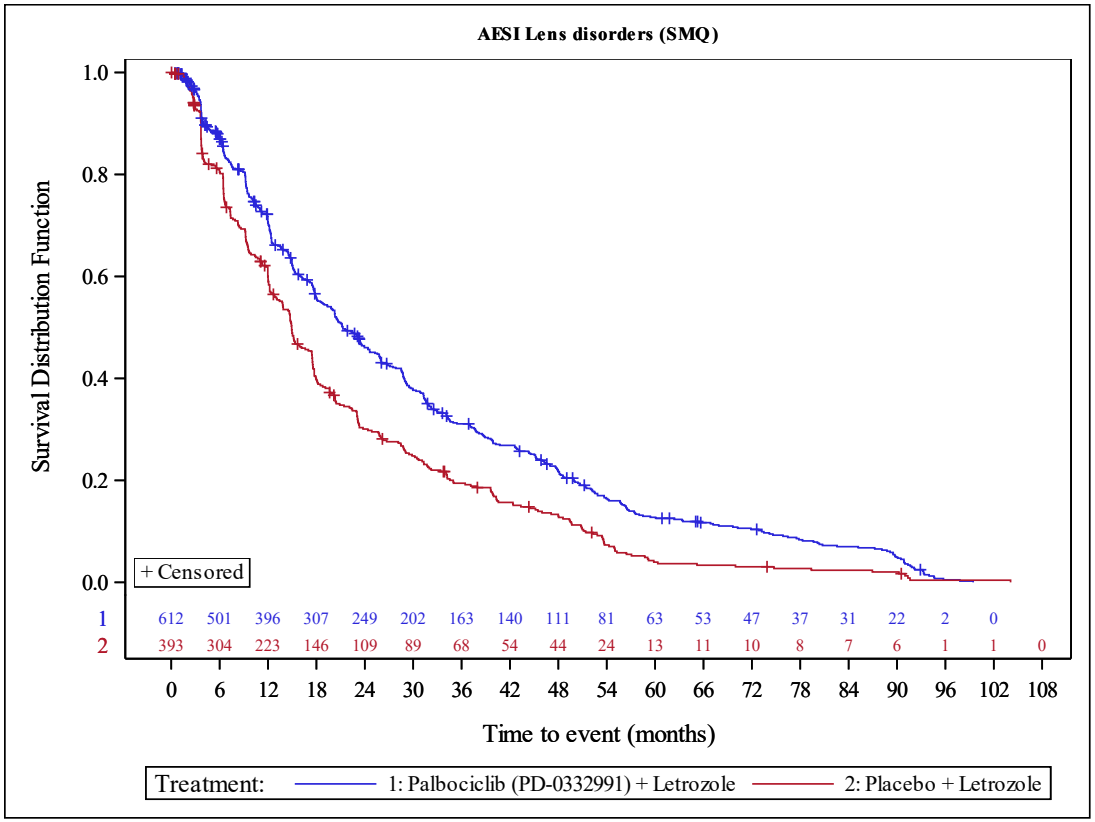
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)
Safety Analysis Set



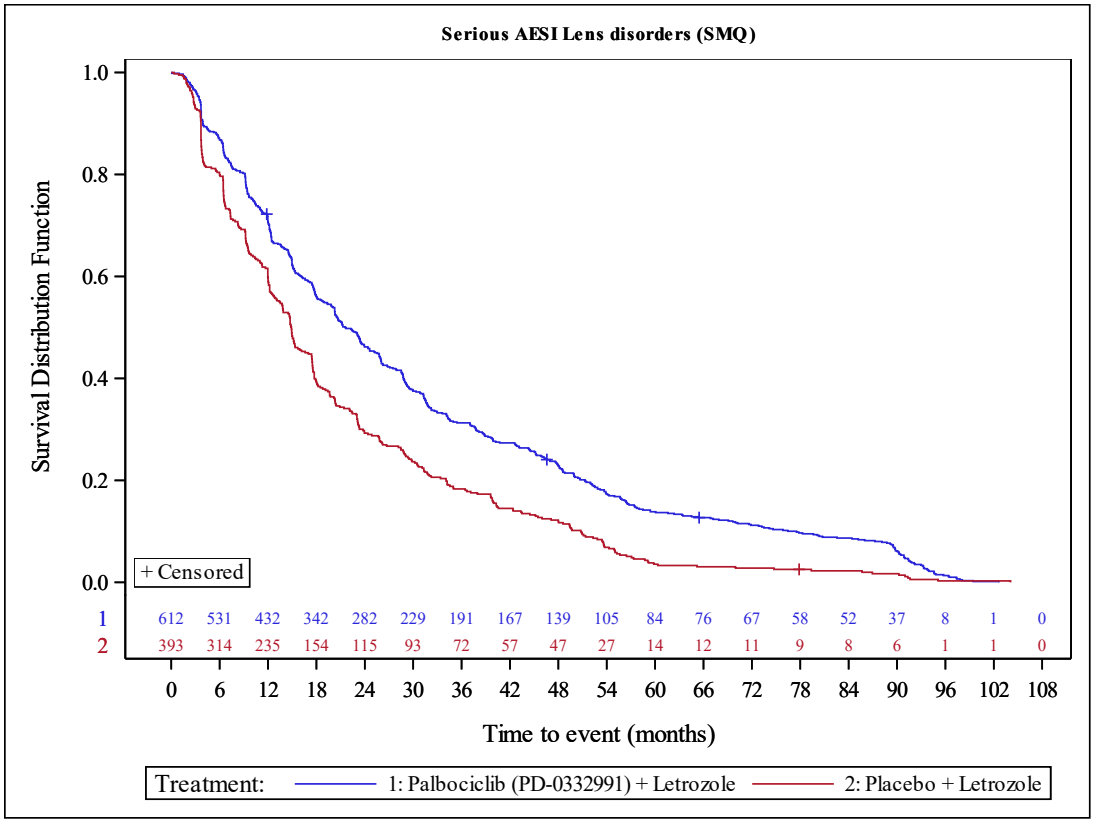
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



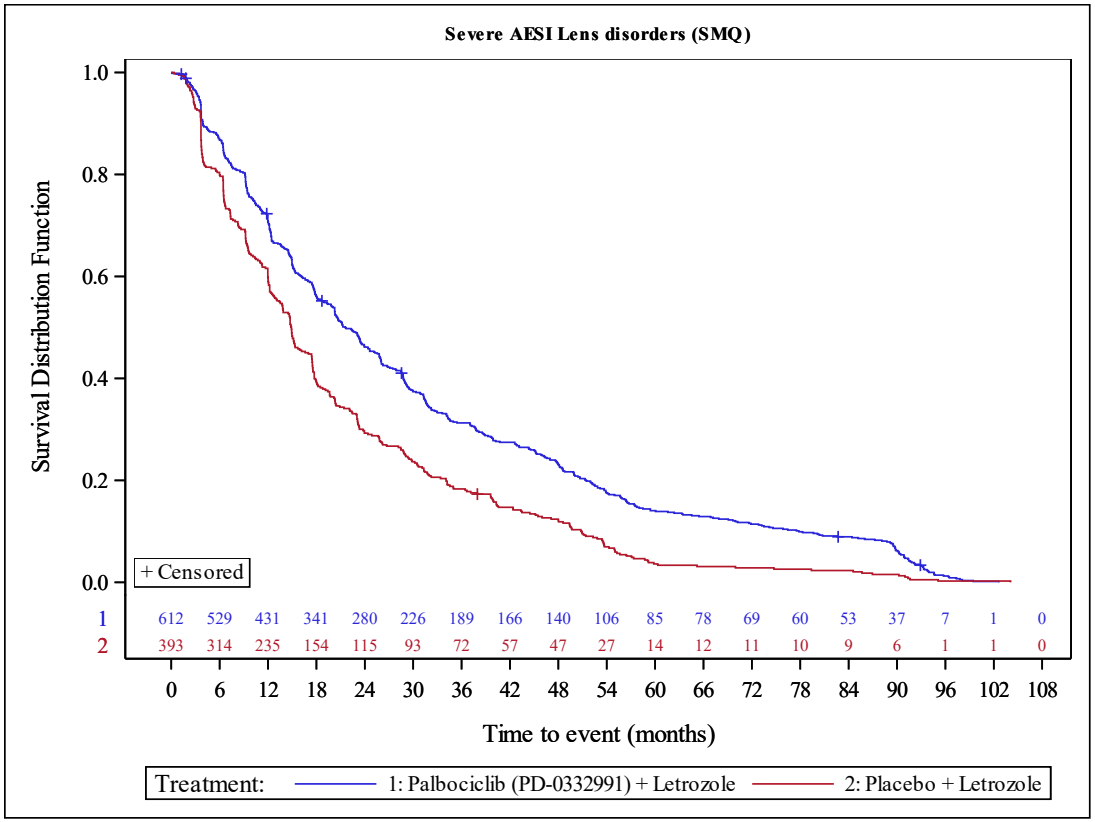
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



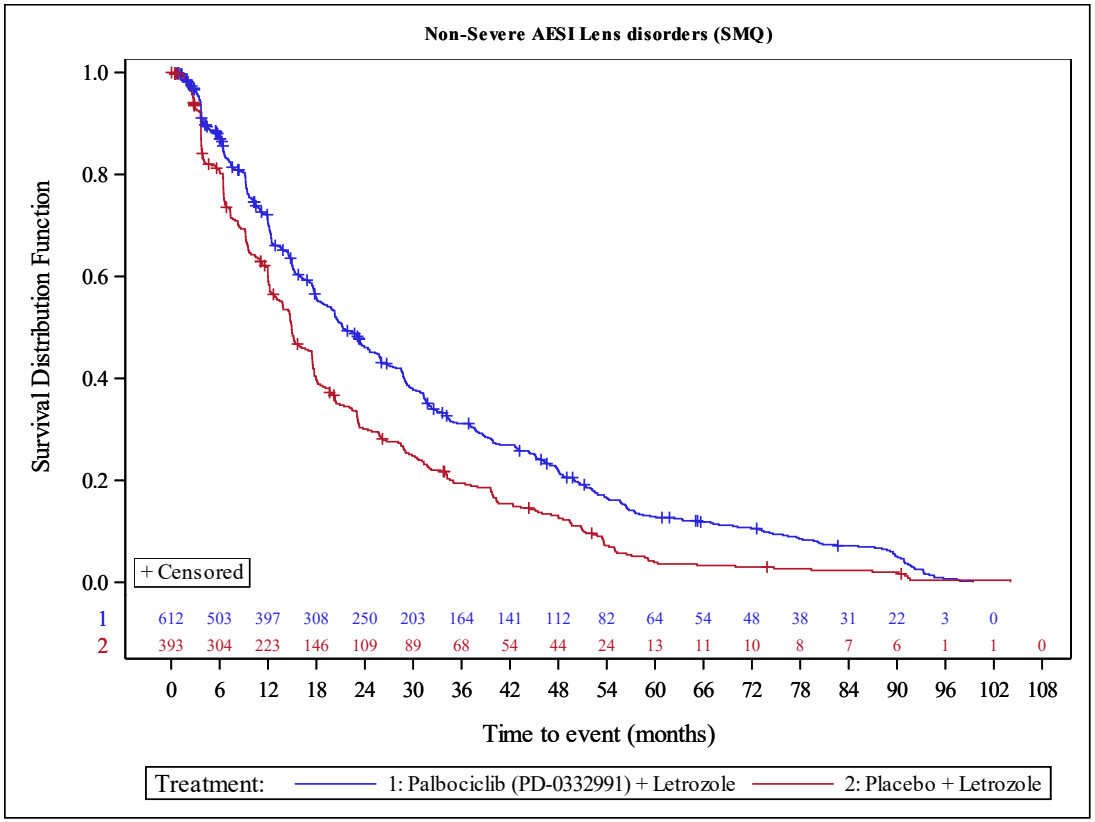
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



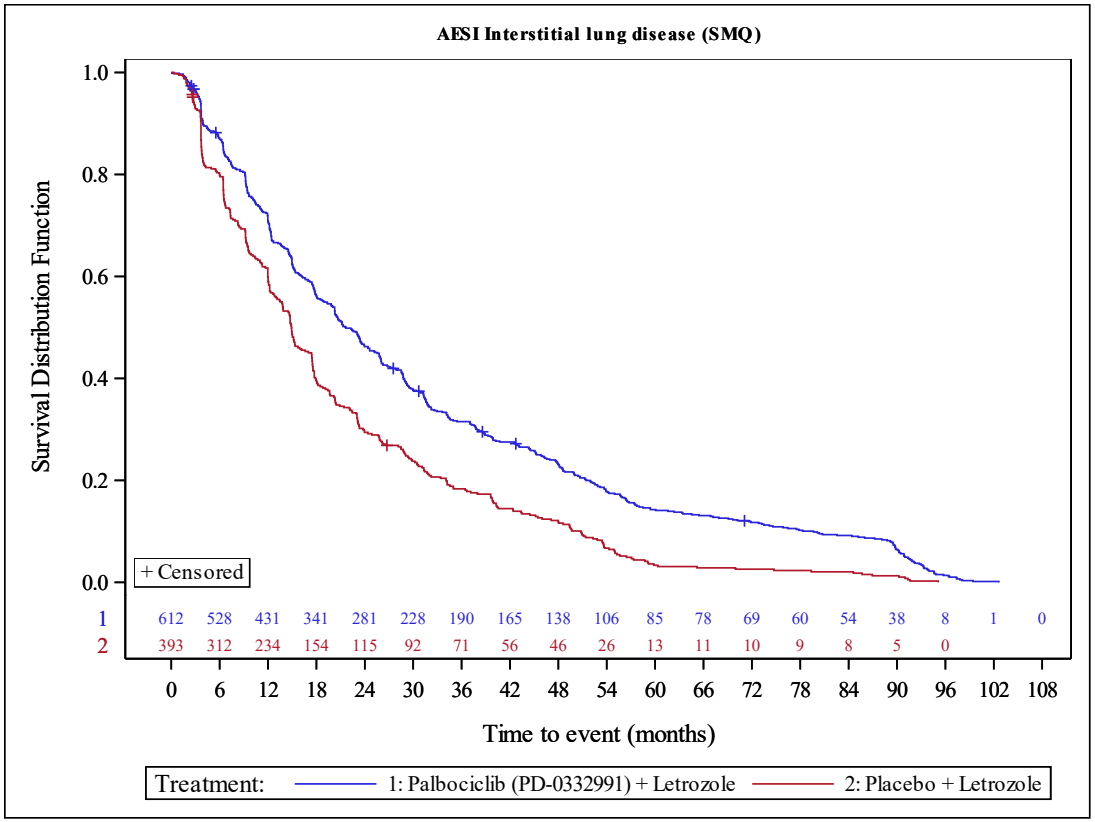
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



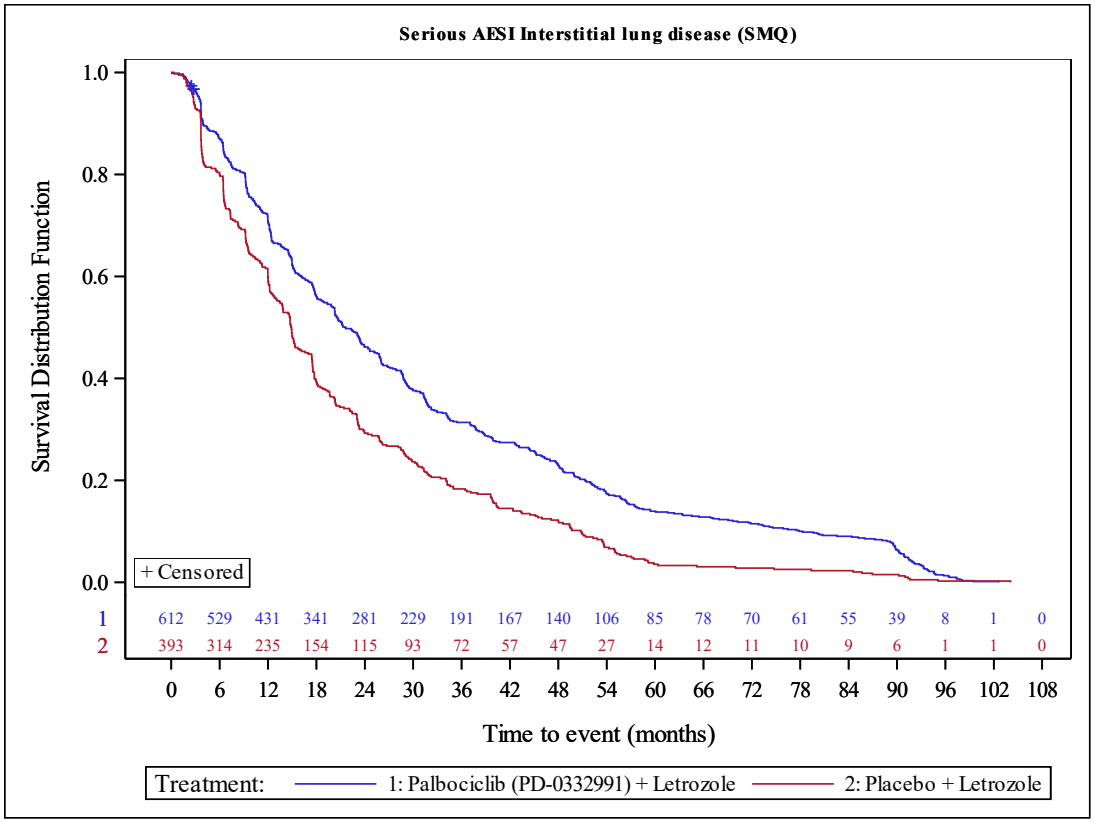
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



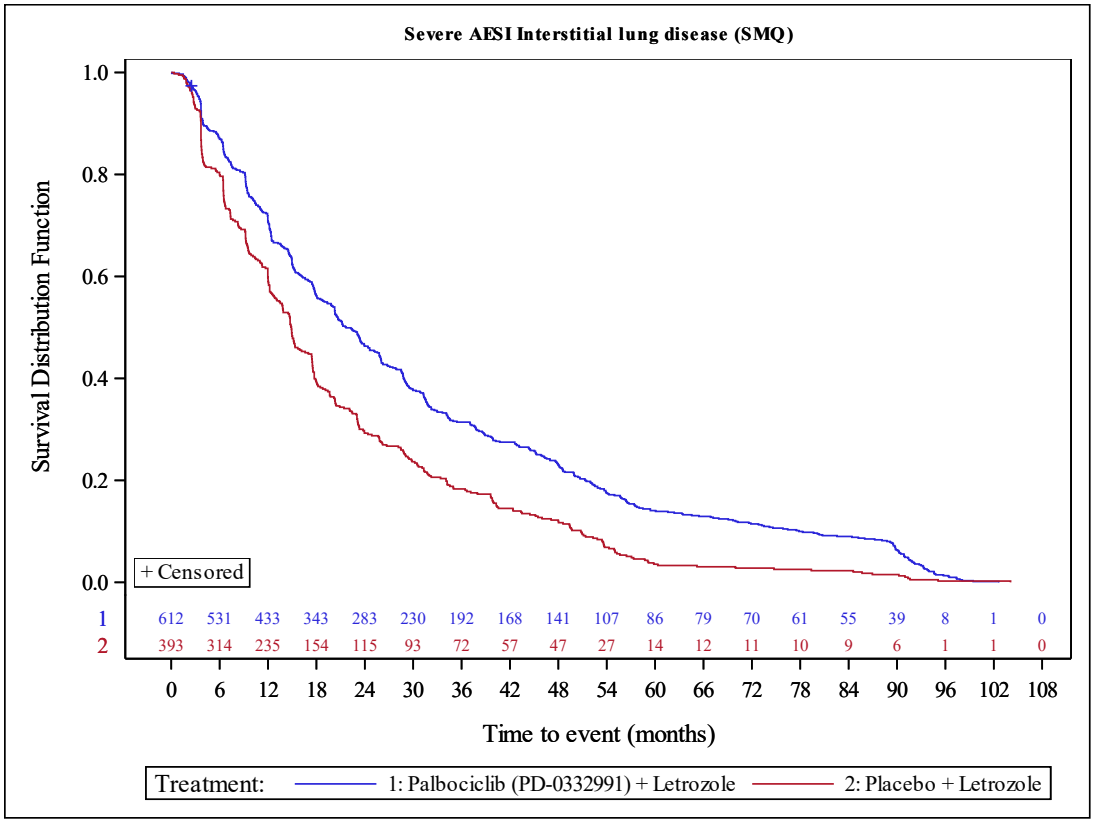
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



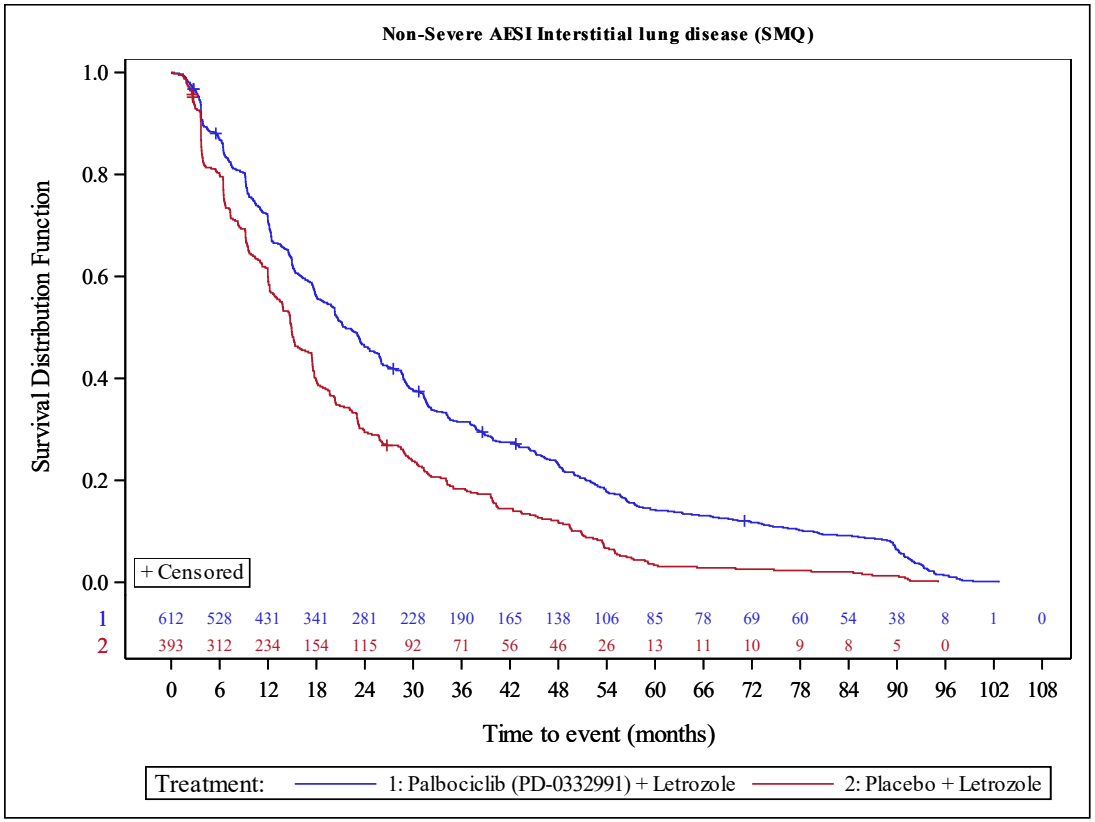
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



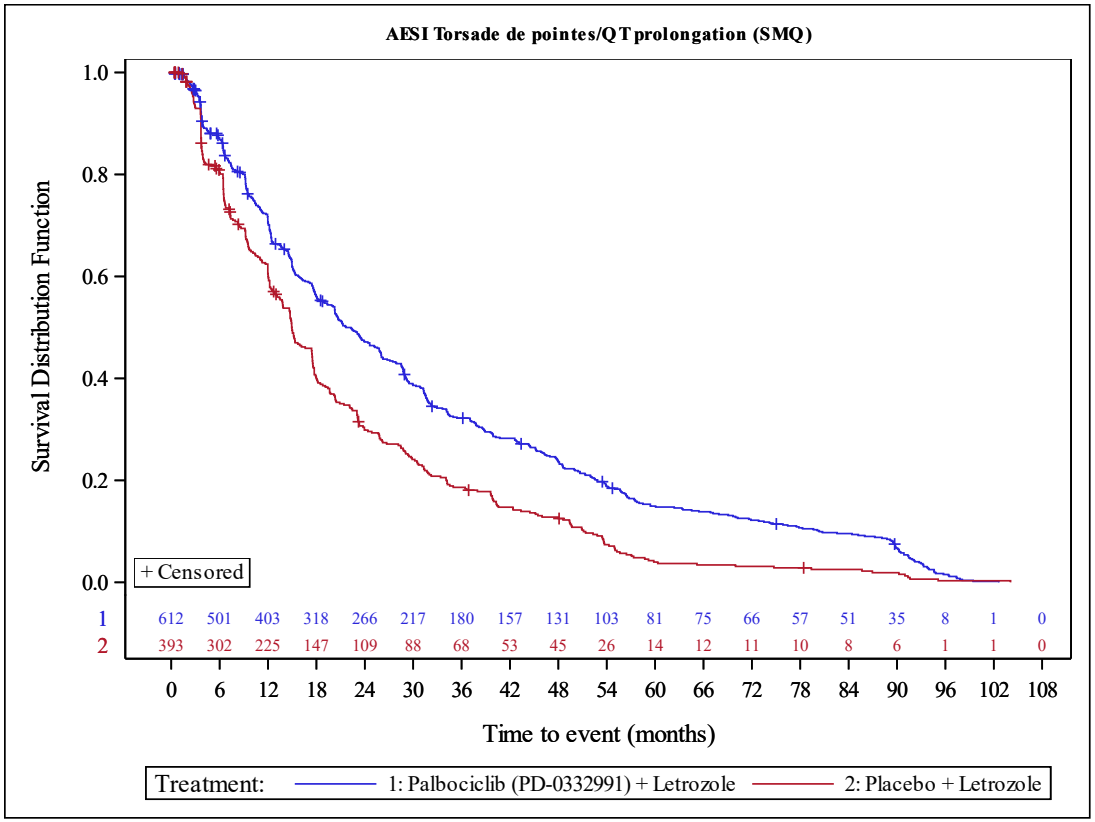
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)
Safety Analysis Set



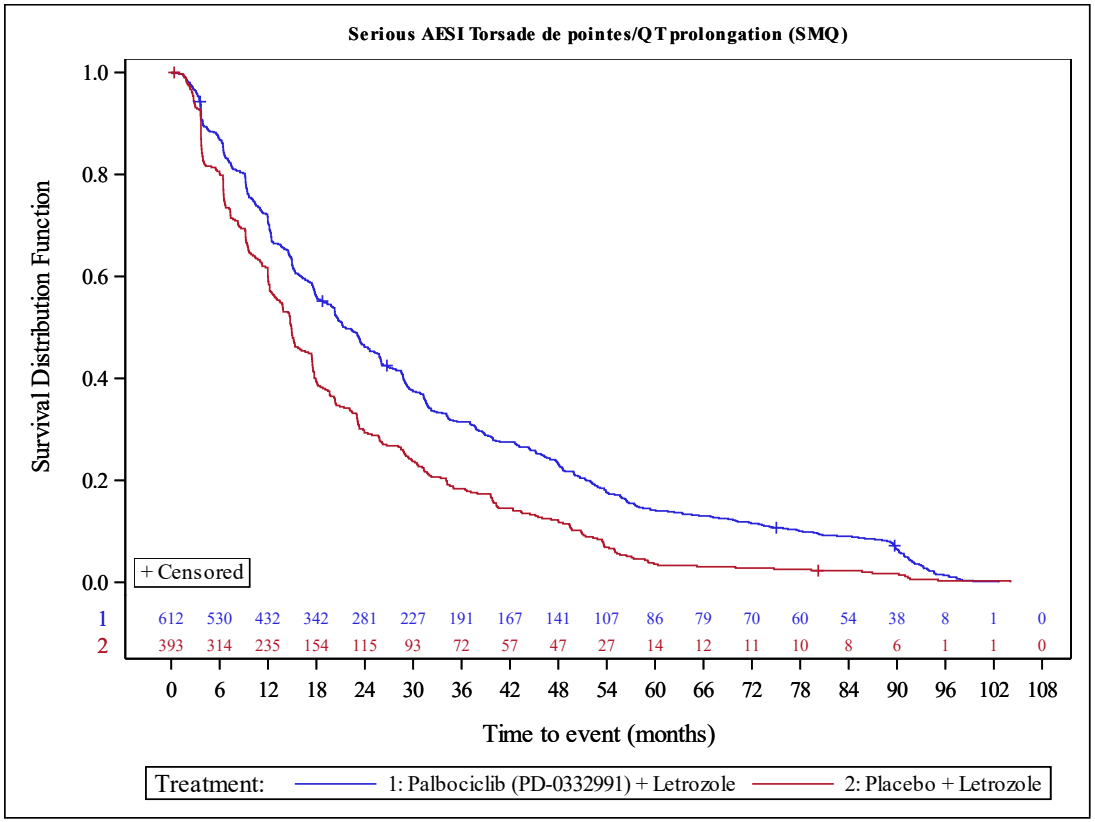
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



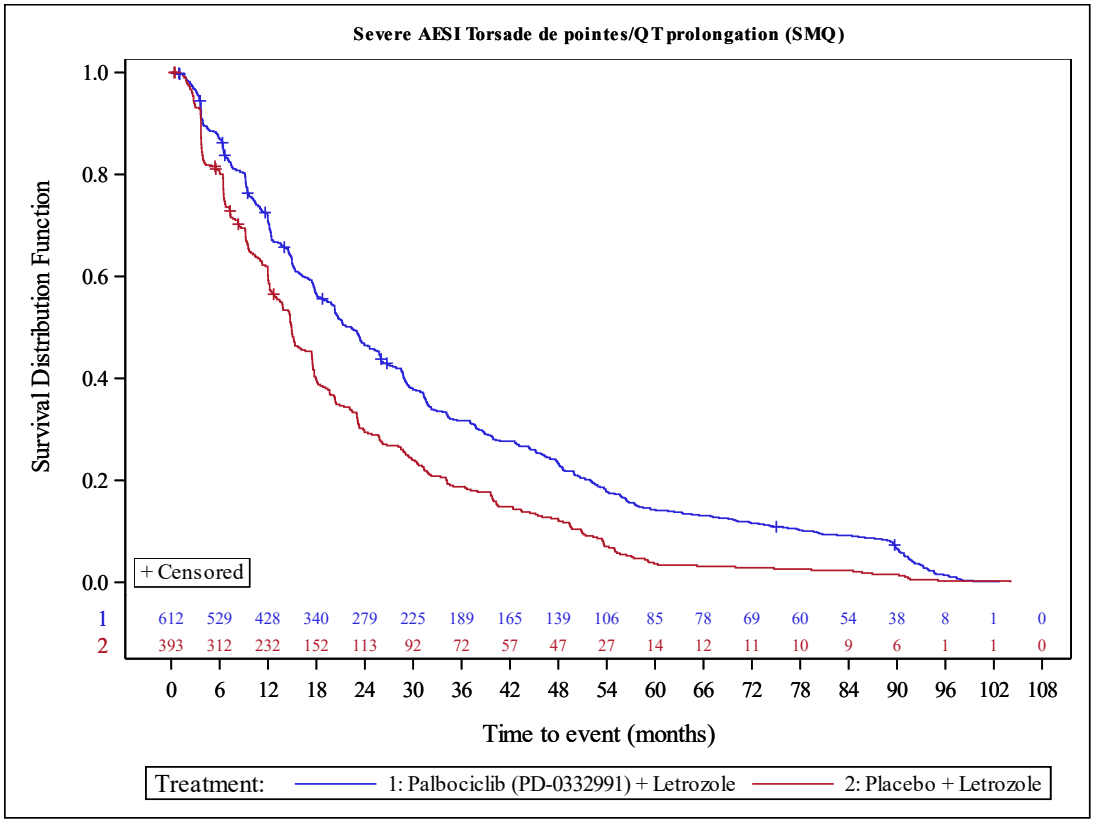
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



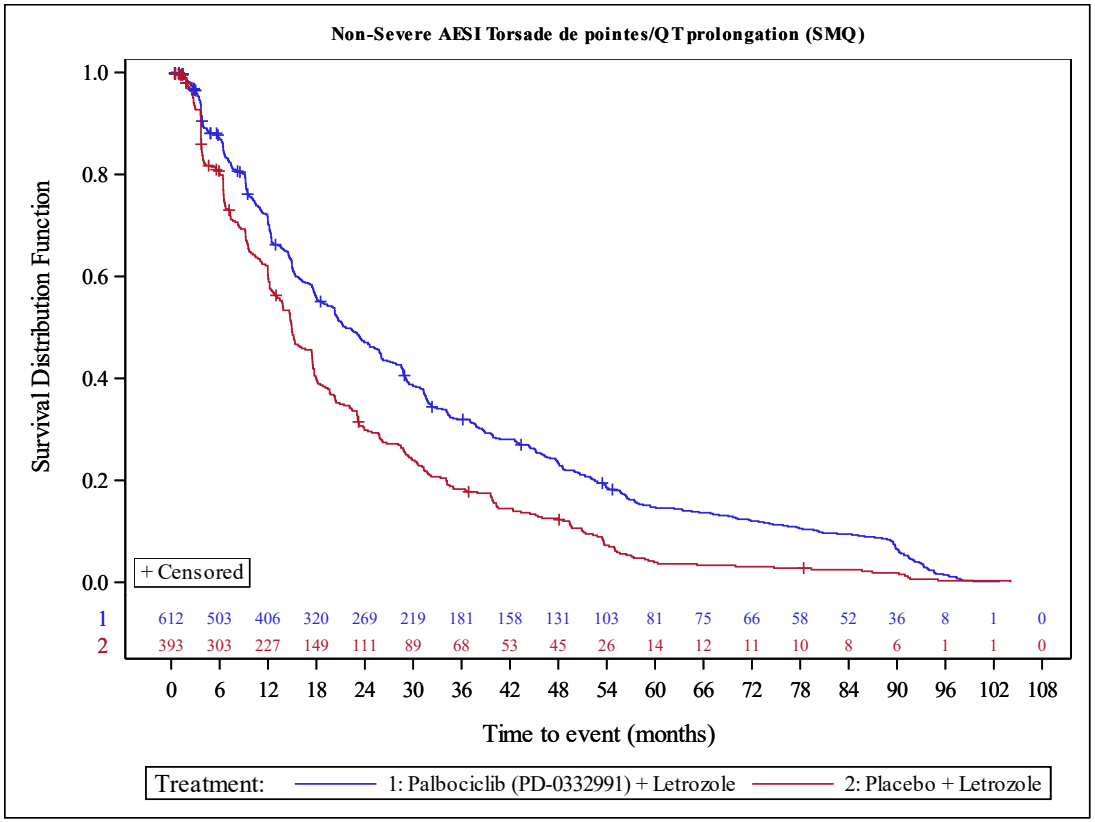
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.9.11: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

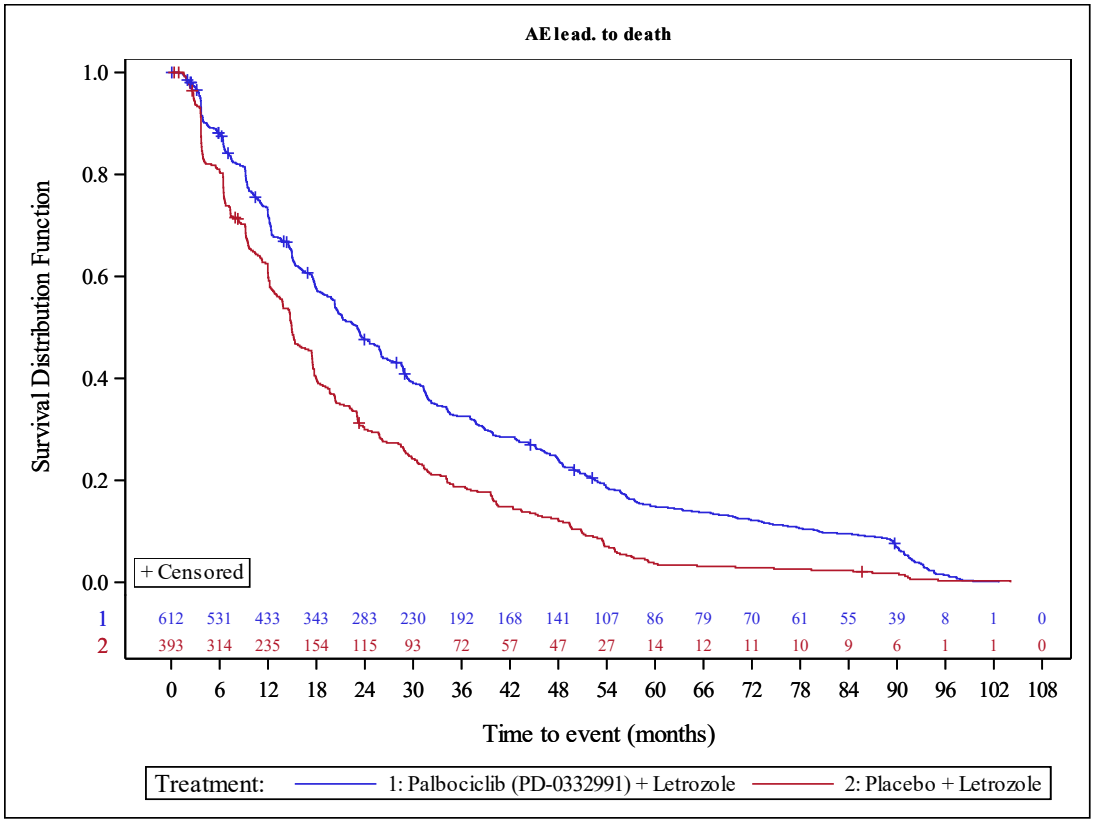
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	20 (3.3)	7 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	592 (96.7)	386 (98.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.31 (0.54, 3.18)	
p-value [3]	0.5525	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.32 (0.55, 3.21)	
p-value [3]	0.5342	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.70 (0.72, 4.00)	
p-value [4]	0.2222	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.73 (0.72, 4.14)	
p-value [4]	0.2207	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
p-value [4]	0.1918	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Anhang 4-G 2.9.12: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.9.13: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	74 (12.1)	17 (4.3)
Number of censored subjects, n (%)	538 (87.9)	376 (95.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	89.7 (55.8, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.89 (1.11, 3.23)	
p-value [3]	0.0177	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.92 (1.12, 3.27)	
p-value [3]	0.0154	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.50 (1.50, 4.17)	
p-value [4]	0.0005	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.72 (1.57, 4.69)	
p-value [4]	0.0004	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.04, 0.10)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	50 (8.2)	15 (3.8)
Number of censored subjects, n (%)	562 (91.8)	378 (96.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.48 (0.82, 2.67)	
p-value [3]	0.1871	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.50 (0.83, 2.70)	
p-value [3]	0.1723	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.91 (1.09, 3.35)	
p-value [4]	0.0233	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.01 (1.11, 3.64)	
p-value [4]	0.0214	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.01, 0.07)	
p-value [4]	0.0108	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

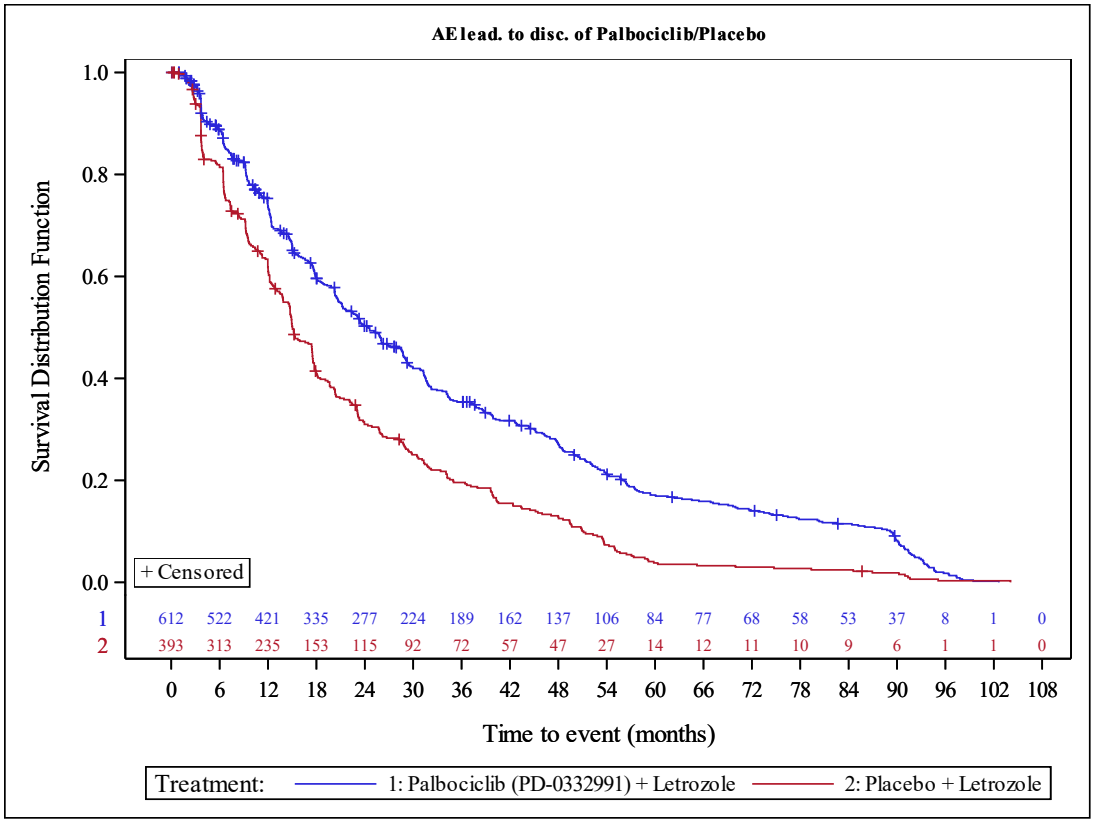
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	49 (8.0)	15 (3.8)
Number of censored subjects, n (%)	563 (92.0)	378 (96.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.45 (0.81, 2.62)	
p-value [3]	0.2111	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.47 (0.82, 2.66)	
p-value [3]	0.1948	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.88 (1.07, 3.29)	
p-value [4]	0.0283	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.97 (1.08, 3.56)	
p-value [4]	0.0260	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.01, 0.07)	
p-value [4]	0.0137	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

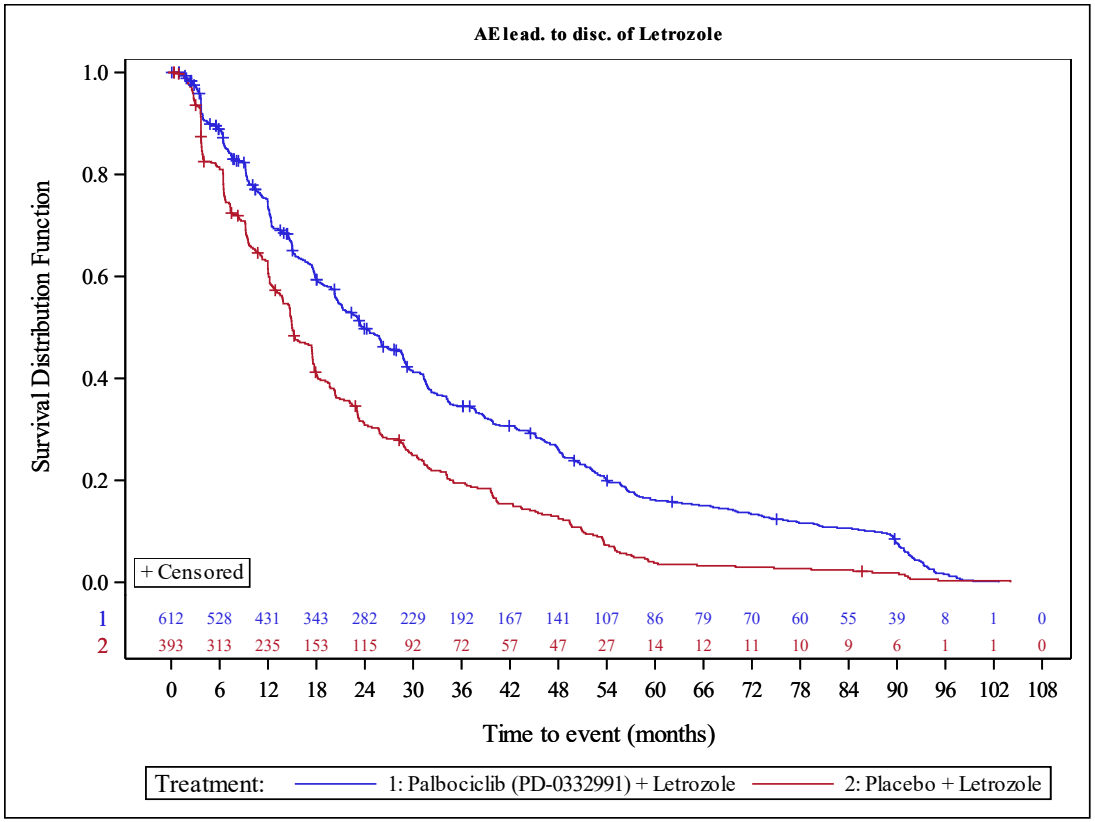
Anhang 4-G 2.9.14: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo
Safety Analysis Set



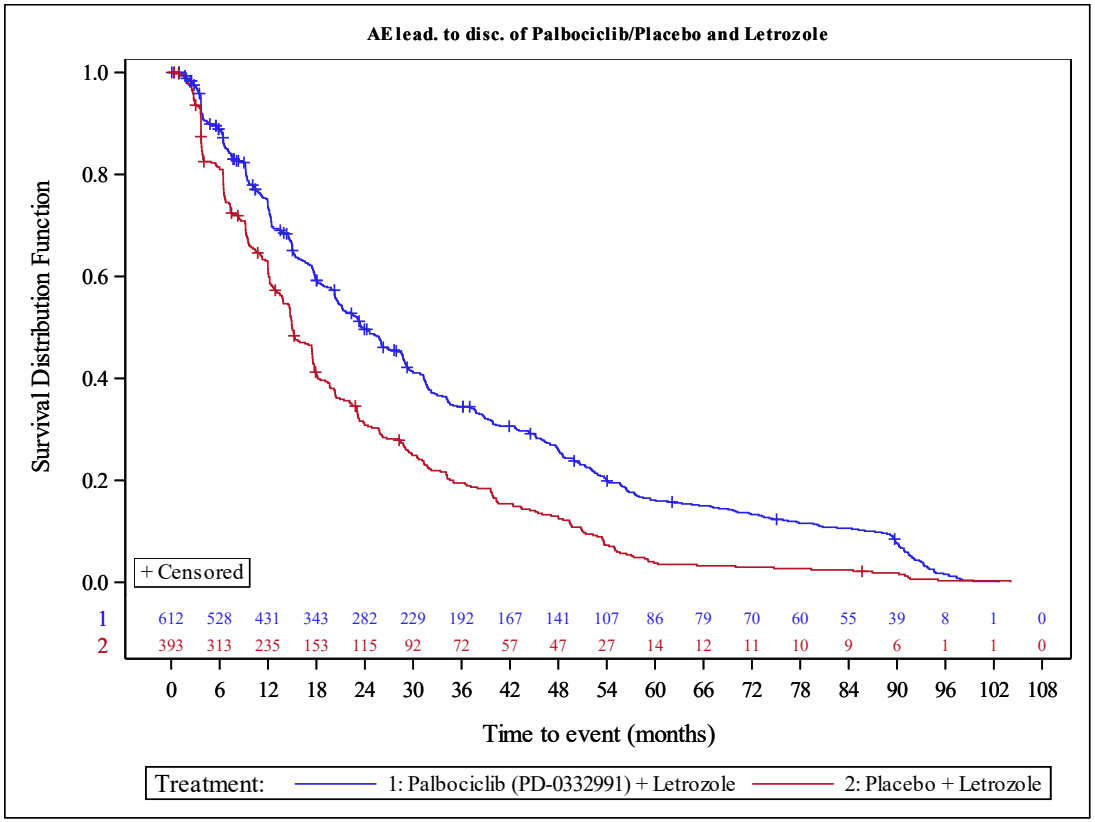
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.9.15: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	608 (99.3)	368 (93.6)
Number of censored subjects, n (%)	4 (0.7)	25 (6.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.1 (0.1, 0.2)	0.2 (0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.5 (0.4, 0.5)	0.5 (0.5, 0.7)
75%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	1.9 (1.5, 2.8)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.00 (1.72, 2.32)	
p-value [3]	<.0001	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.00 (1.72, 2.32)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.05 (1.03, 1.08)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	6.32 (2.11, 18.91)	
p-value [4]	0.0010	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.03, 0.08)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	147 (24.0)	54 (13.7)
Number of censored subjects, n (%)	465 (76.0)	339 (86.3)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	29.4 (24.6, 43.4)	52.8 (30.2, 77.9)
Median (95% CI)	NE (80.0, NE)	85.7 (72.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.98, 1.85)	
p-value [3]	0.0660	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (0.99, 1.86)	
p-value [3]	0.0595	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.61 (1.21, 2.14)	
p-value [4]	0.0011	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.80 (1.27, 2.55)	
p-value [4]	0.0009	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.09 (0.04, 0.14)	
p-value [4]	0.0005	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	522 (85.3)	107 (27.2)
Number of censored subjects, n (%)	90 (14.7)	286 (72.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	17.7 (10.9, 21.9)
Median (95% CI)	1.0 (0.9, 1.0)	67.4 (41.5, NE)
75%-ile (95% CI)	8.2 (5.6, 14.1)	NE (85.6, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.50 (5.22, 8.09)	
p-value [3]	<.0001	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.55 (5.26, 8.16)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	3.08 (2.62, 3.63)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	14.80 (10.69, 20.49)	
p-value [4]	<.0001	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.58 (0.53, 0.63)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE <3) excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	604 (98.7)	367 (93.4)
Number of censored subjects, n (%)	8 (1.3)	26 (6.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	0.2 (0.1, 0.2)	0.2 (0.1, 0.3)
Median (95% CI)	0.5 (NE, NE)	0.5 (0.5, 0.8)
75%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.6)	2.0 (1.6, 2.8)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.73 (1.50, 1.99)	
p-value [3]	<.0001	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.73 (1.50, 2.00)	
p-value [3]	<.0001	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.05 (1.02, 1.07)	
p-value [4]	0.0006	
Odds Ratio (95% CI) [4]	3.09 (1.24, 7.72)	
p-value [4]	0.0155	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.02, 0.08)	
p-value [4]	0.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	18 (2.9)	7 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	594 (97.1)	386 (98.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.49, 2.97)	
p-value [3]	0.6883	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.22 (0.50, 3.00)	
p-value [3]	0.6653	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.55 (0.65, 3.67)	
p-value [4]	0.3241	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.56 (0.65, 3.79)	
p-value [4]	0.3225	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
p-value [4]	0.2975	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	74 (12.1)	17 (4.3)
Number of censored subjects, n (%)	538 (87.9)	376 (95.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	89.7 (55.8, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.89 (1.11, 3.23)	
p-value [3]	0.0177	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.92 (1.12, 3.27)	
p-value [3]	0.0154	
Relative Risk (95% CI) [4]	2.50 (1.50, 4.17)	
p-value [4]	0.0005	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.72 (1.57, 4.69)	
p-value [4]	0.0004	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.04, 0.10)	
p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	50 (8.2)	15 (3.8)
Number of censored subjects, n (%)	562 (91.8)	378 (96.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.48 (0.82, 2.67)	
p-value [3]	0.1871	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.50 (0.83, 2.70)	
p-value [3]	0.1723	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.91 (1.09, 3.35)	
p-value [4]	0.0233	
Odds Ratio (95% CI) [4]	2.01 (1.11, 3.64)	
p-value [4]	0.0214	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.01, 0.07)	
p-value [4]	0.0108	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

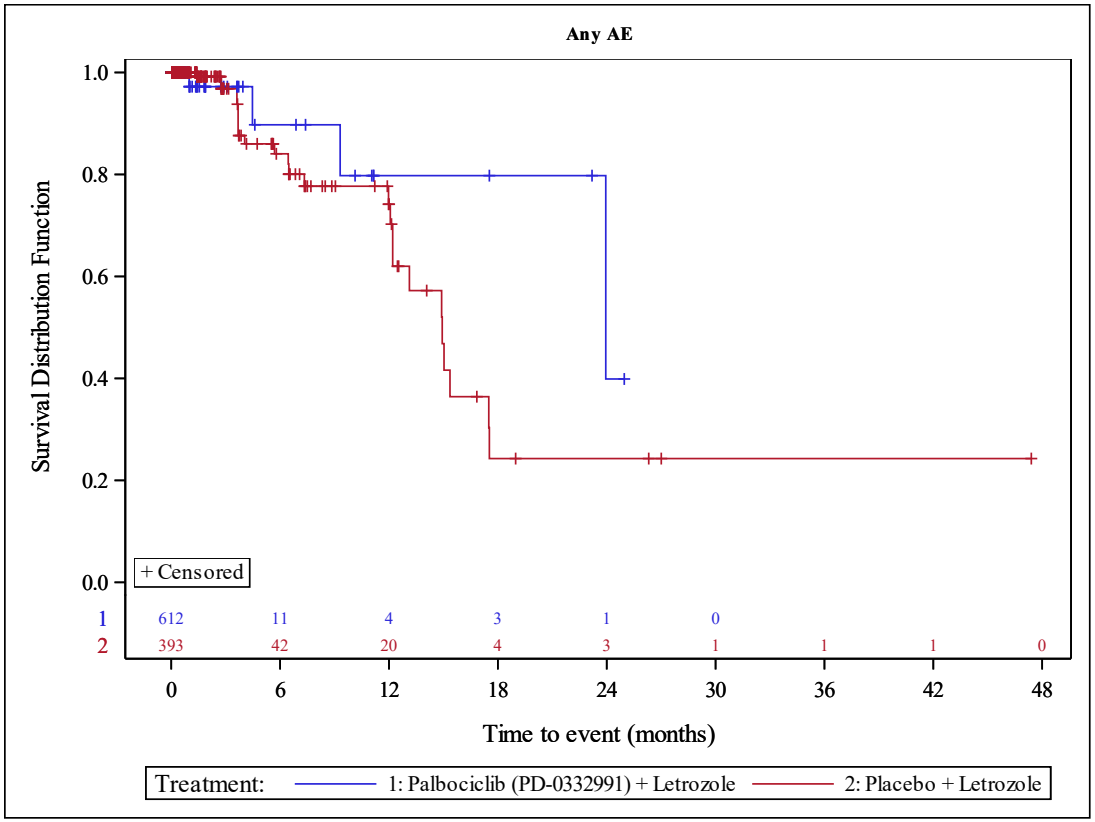
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	49 (8.0)	15 (3.8)
Number of censored subjects, n (%)	563 (92.0)	378 (96.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.45 (0.81, 2.62)	
p-value [3]	0.2111	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.47 (0.82, 2.66)	
p-value [3]	0.1948	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.88 (1.07, 3.29)	
p-value [4]	0.0283	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.97 (1.08, 3.56)	
p-value [4]	0.0260	
Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.01, 0.07)	
p-value [4]	0.0137	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Based on the Cox proportional hazards model.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test
[5] Calculated using normal approximation (Wald).

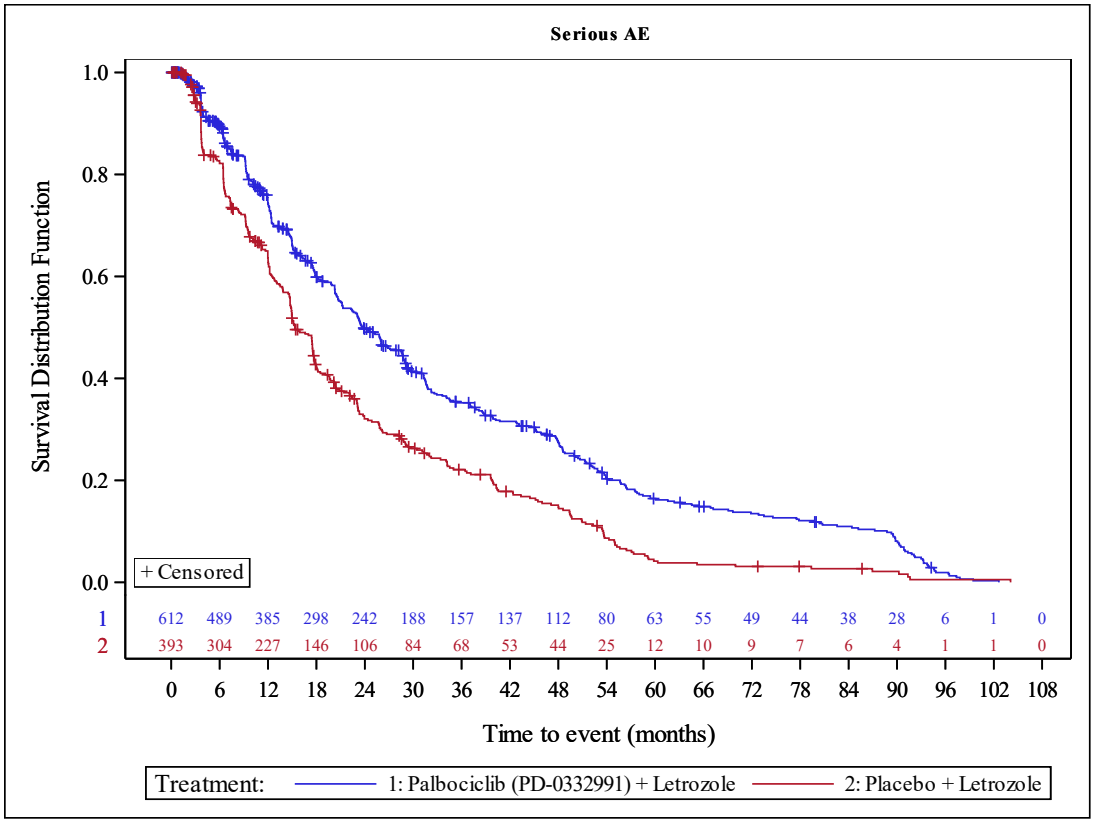
Anhang 4-G 2.9.16: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



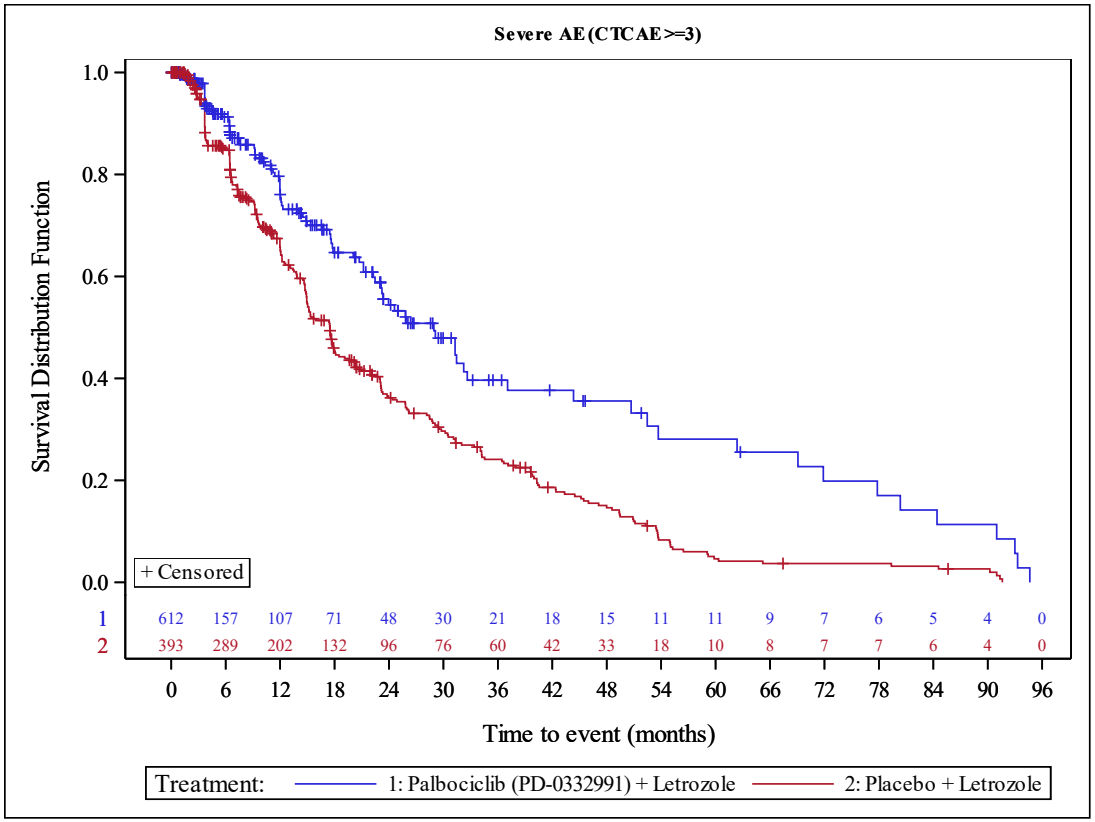
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



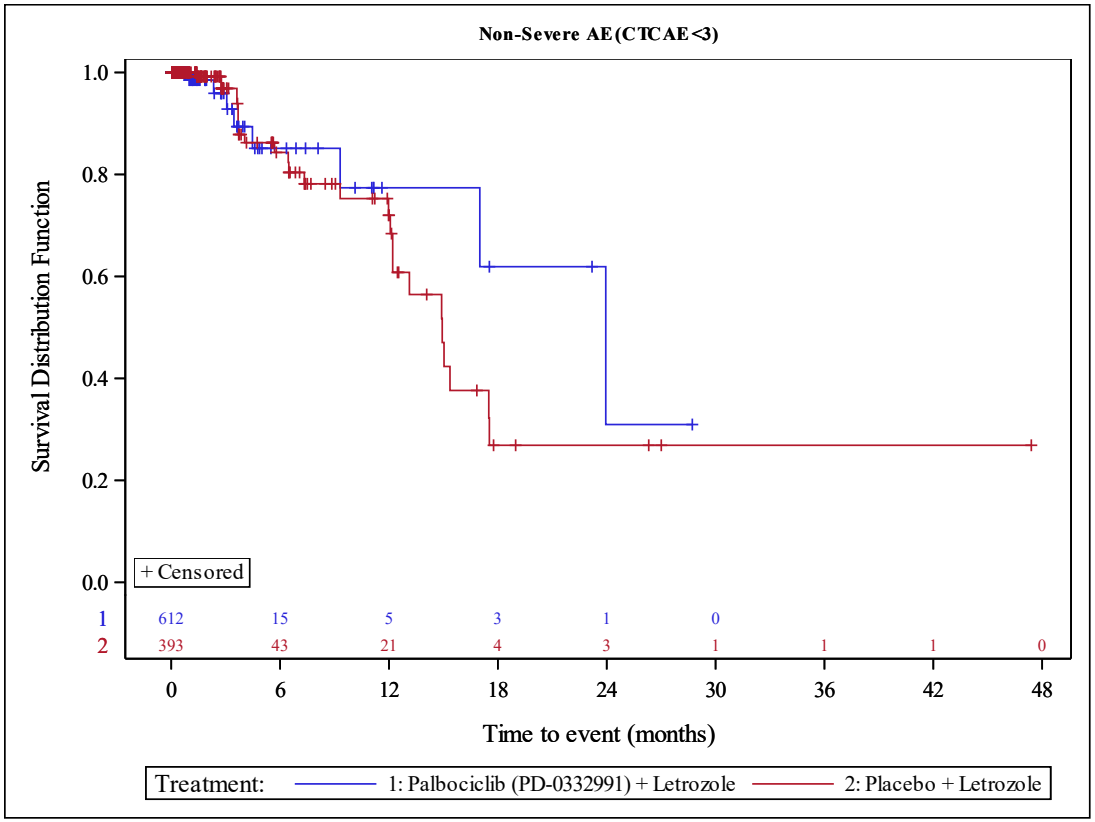
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



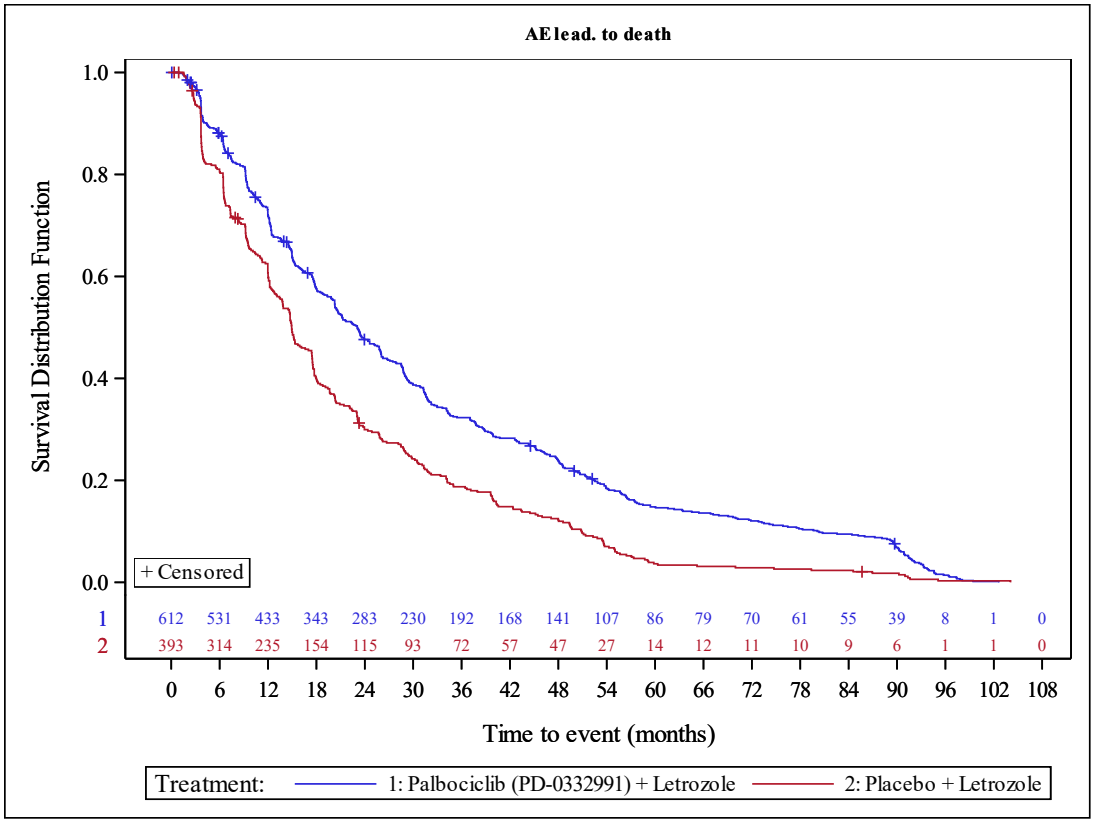
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE <3) excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



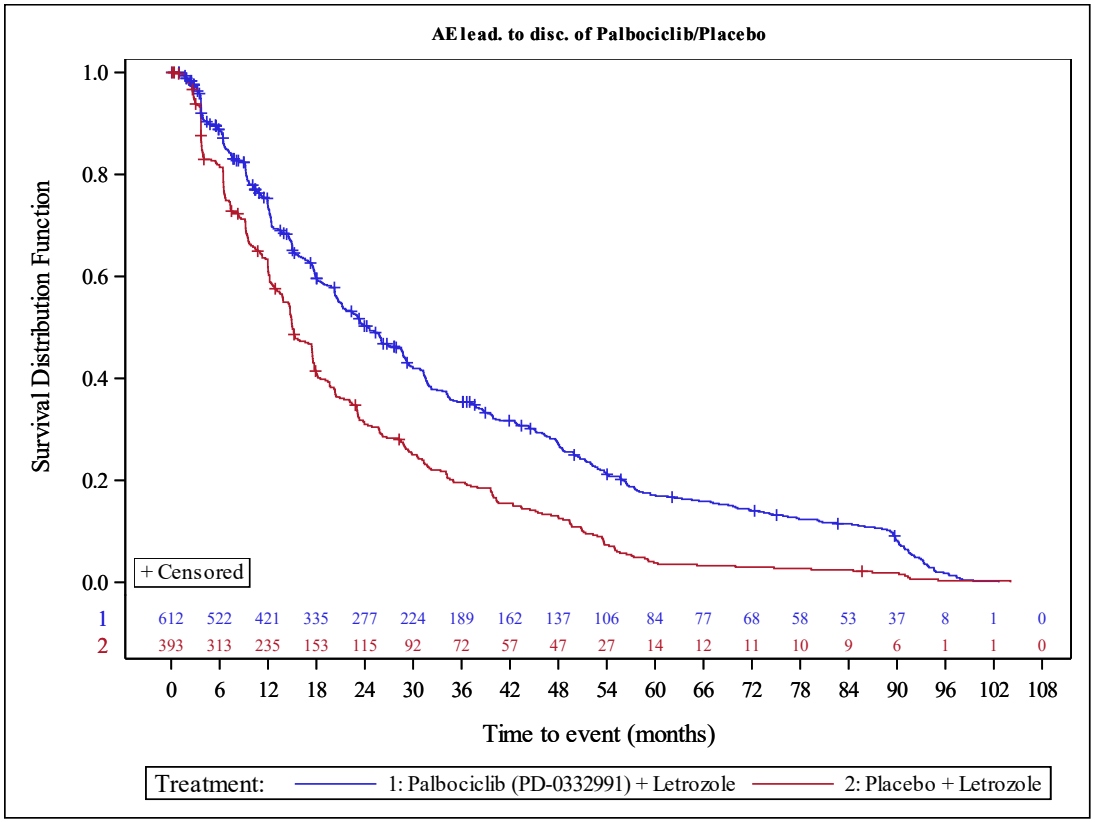
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



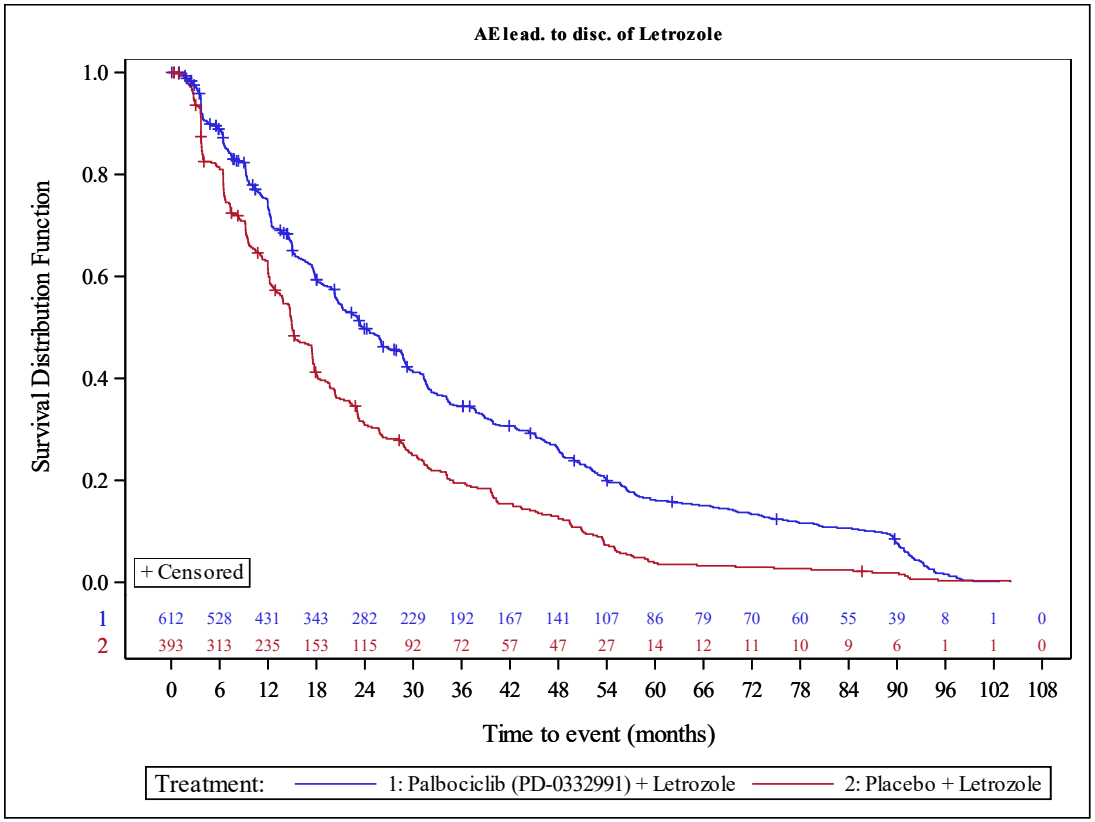
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



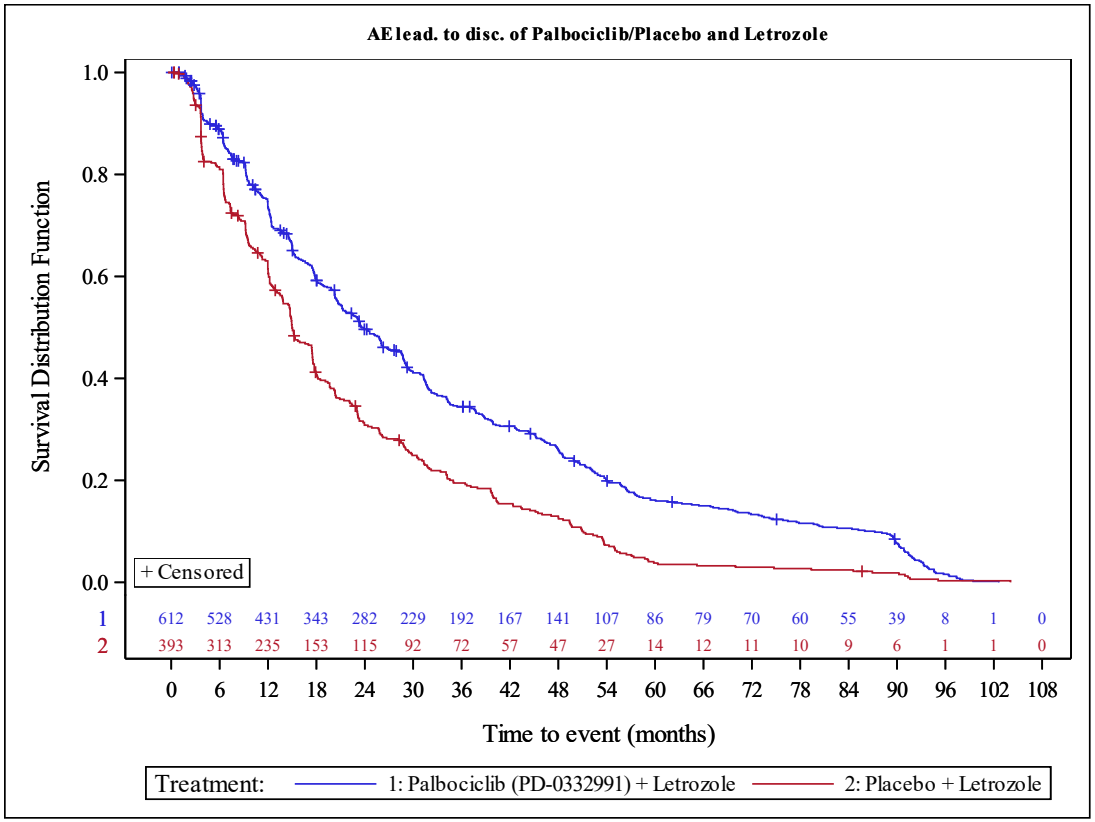
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Anhang 4-G 2.9.17: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	458 (74.8)	62 (15.8)
	Number of censored subjects, n (%)	154 (25.2)	331 (84.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	45.0 (25.1, NE)
	Median (95% CI)	1.0 (0.9, 1.3)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	21.6 (14.2, 31.4)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.56 (5.79, 9.89)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.56 (5.79, 9.88)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	4.65 (3.68, 5.88)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	15.24 (10.96, 21.21)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.58 (0.53, 0.64)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	186 (30.4)	36 (9.2)
	Number of censored subjects, n (%)	426 (69.6)	357 (90.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	16.3 (11.8, 20.9)	NE (51.1, NE)
	Median (95% CI)	NE (73.0, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.43 (2.38, 4.93)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.41 (2.37, 4.90)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.33 (2.39, 4.65)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	4.40 (3.00, 6.47)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.22 (0.17, 0.27)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Febrile neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	9.84 (1.29, 74.98)	
	p-value [4]	0.0274	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	10.07 (1.31, 77.39)	
	p-value [4]	0.0265	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.0002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	163 (26.6)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	449 (73.4)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	13.7 (3.8, 35.7)	NE (57.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.90 (6.26, 22.60)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.96 (6.29, 22.71)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	8.47 (4.47, 16.01)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	11.77 (5.93, 23.36)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.25 (0.21, 0.28)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	382 (62.4)	20 (5.1)
	Number of censored subjects, n (%)	230 (37.6)	373 (94.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	2.9 (1.2, 6.5)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	74.5 (54.8, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	17.05 (10.86, 26.75)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	17.07 (10.88, 26.80)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	9.96 (6.42, 15.44)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	22.93 (14.03, 37.48)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.55 (0.51, 0.60)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytopenia	Number of subjects with events, n (%)	86 (14.1)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	526 (85.9)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (38.2, NE)	NE (83.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (83.7, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	12.40 (4.53, 33.94)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	12.44 (4.54, 34.06)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	9.66 (3.77, 24.71)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	11.15 (4.26, 29.19)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.13 (0.10, 0.16)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	99 (16.2)	54 (13.7)
	Number of censored subjects, n (%)	513 (83.8)	339 (86.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	52.6 (39.6, NE)	56.6 (33.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.72, 1.41)	
	p-value [3]	0.9717	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.00 (0.71, 1.41)	
	p-value [3]	0.9858	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.19 (0.86, 1.63)	
	p-value [4]	0.2871	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.23 (0.85, 1.78)	
	p-value [4]	0.2719	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.02, 0.07)	
	p-value [4]	0.2448	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Cardiac disorders, PT: Atrial fibrillation	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.76 (0.26, 2.28)	
	p-value [3]	0.6271	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.25, 2.24)	
	p-value [3]	0.6020	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.21 (0.37, 3.94)	
	p-value [4]	0.7494	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.21 (0.37, 4.01)	
	p-value [4]	0.7527	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.8455	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Cardiac disorders, PT: Palpitations	Number of subjects with events, n (%)	16 (2.6)	11 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	596 (97.4)	382 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.69 (0.31, 1.50)	
	p-value [3]	0.3414	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.68 (0.31, 1.49)	
	p-value [3]	0.3348	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.83 (0.39, 1.80)	
	p-value [4]	0.6443	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.83 (0.37, 1.83)	
	p-value [4]	0.6430	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.03, 0.02)	
	p-value [4]	0.6450	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Cardiac disorders, PT: Sinus bradycardia	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.50 (0.46, 4.91)	
	p-value [3]	0.4966	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.52 (0.46, 4.94)	
	p-value [3]	0.4879	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.24 (0.33, 4.62)	
	p-value [4]	0.7493	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.25 (0.33, 4.78)	
	p-value [4]	0.7399	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.2548	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Cardiac disorders, PT: Sinus tachycardia	Number of subjects with events, n (%)	15 (2.5)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	597 (97.5)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (73.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.55 (0.55, 4.33)	
	p-value [3]	0.4026	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.57 (0.56, 4.38)	
	p-value [3]	0.3863	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.90 (0.69, 5.24)	
	p-value [4]	0.2124	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.93 (0.69, 5.39)	
	p-value [4]	0.2114	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.1769	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Cardiac disorders, PT: Tachycardia	Number of subjects with events, n (%)	17 (2.8)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	595 (97.2)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.73 (0.58, 5.21)	
	p-value [3]	0.3216	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.75 (0.58, 5.27)	
	p-value [3]	0.3105	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.09 (0.75, 5.83)	
	p-value [4]	0.1594	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.13 (0.75, 6.06)	
	p-value [4]	0.1573	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.1048	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Ear and labyrinth disorders	Number of subjects with events, n (%)	41 (6.7)	22 (5.6)
	Number of censored subjects, n (%)	571 (93.3)	371 (94.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	80.9 (67.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.44, 1.27)	
	p-value [3]	0.2761	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.74 (0.44, 1.26)	
	p-value [3]	0.2653	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.01 (0.61, 1.66)	
	p-value [4]	0.9658	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.01 (0.59, 1.74)	
	p-value [4]	0.9585	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.03, 0.03)	
	p-value [4]	0.9565	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Ear and labyrinth disorders, PT: Ear pain	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.37, 4.90)	
	p-value [3]	0.6518	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.37, 4.91)	
	p-value [3]	0.6491	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.81 (0.55, 5.95)	
	p-value [4]	0.3267	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.83 (0.55, 6.11)	
	p-value [4]	0.3251	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.2618	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Ear and labyrinth disorders, PT: Vertigo	Number of subjects with events, n (%)	16 (2.6)	12 (3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	596 (97.4)	381 (96.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.51 (0.24, 1.08)	
	p-value [3]	0.0731	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.50 (0.23, 1.07)	
	p-value [3]	0.0706	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.70 (0.34, 1.45)	
	p-value [4]	0.3364	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.69 (0.32, 1.47)	
	p-value [4]	0.3349	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.03, 0.01)	
	p-value [4]	0.3292	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	171 (27.9)	76 (19.3)
	Number of censored subjects, n (%)	441 (72.1)	317 (80.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	18.5 (12.9, 25.1)	33.8 (22.3, 44.3)
	Median (95% CI)	NE (60.9, NE)	90.5 (73.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (90.5, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (1.01, 1.75)	
	p-value [3]	0.0403	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (1.01, 1.75)	
	p-value [3]	0.0402	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.46 (1.14, 1.86)	
	p-value [4]	0.0026	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.65 (1.21, 2.26)	
	p-value [4]	0.0017	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.09 (0.04, 0.14)	
	p-value [4]	0.0009	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Eye disorders, PT: Cataract	Number of subjects with events, n (%)	39 (6.4)	16 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	573 (93.6)	377 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (89.1, NE)	90.5 (73.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (90.5, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.21 (0.66, 2.22)	
	p-value [3]	0.5294	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.22 (0.67, 2.24)	
	p-value [3]	0.5093	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.62 (0.90, 2.94)	
	p-value [4]	0.1096	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.90, 3.14)	
	p-value [4]	0.1036	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.0629	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Eye disorders, PT: Dry eye	Number of subjects with events, n (%)	30 (4.9)	13 (3.3)
	Number of censored subjects, n (%)	582 (95.1)	380 (96.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.99 (0.51, 1.92)	
	p-value [3]	0.9753	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.99 (0.51, 1.93)	
	p-value [3]	0.9871	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.31 (0.69, 2.49)	
	p-value [4]	0.4085	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.33 (0.68, 2.60)	
	p-value [4]	0.4071	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.3920	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Eye disorders, PT: Lacrimation increased	Number of subjects with events, n (%)	34 (5.6)	2 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	578 (94.4)	391 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.46 (1.79, 31.12)	
	p-value [3]	0.0012	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	7.46 (1.79, 31.14)	
	p-value [3]	0.0012	
	Relative Risk (95% CI) [4]	7.00 (1.92, 25.60)	
	p-value [4]	0.0032	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	7.40 (2.00, 27.47)	
	p-value [4]	0.0028	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.02, 0.06)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Eye disorders, PT: Lenticular opacities	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	7 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	386 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (0.47, 3.28)	
	p-value [3]	0.6615	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.25 (0.47, 3.30)	
	p-value [3]	0.6528	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.32 (0.53, 3.33)	
	p-value [4]	0.5515	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.34 (0.51, 3.52)	
	p-value [4]	0.5506	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.4733	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Eye disorders, PT: Vision blurred	Number of subjects with events, n (%)	27 (4.4)	9 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	585 (95.6)	384 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.46 (0.68, 3.13)	
	p-value [3]	0.3334	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.45 (0.68, 3.12)	
	p-value [3]	0.3357	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.71 (0.81, 3.61)	
	p-value [4]	0.1566	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.75 (0.81, 3.78)	
	p-value [4]	0.1545	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.1277	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Eye disorders, PT: Visual impairment	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.53 (0.50, 4.71)	
	p-value [3]	0.4568	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.54 (0.50, 4.73)	
	p-value [3]	0.4520	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.03 (0.54, 7.64)	
	p-value [4]	0.2942	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.05 (0.54, 7.83)	
	p-value [4]	0.2925	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.1909	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	399 (65.2)	181 (46.1)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (34.8)	212 (53.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (0.5, 0.7)	1.3 (0.9, 2.4)
	Median (95% CI)	4.3 (3.2, 6.3)	21.9 (15.4, 39.8)
	75%-ile (95% CI)	79.4 (42.3, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (1.15, 1.63)	
	p-value [3]	0.0005	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (1.15, 1.63)	
	p-value [3]	0.0005	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.28 (1.14, 1.43)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.88 (1.43, 2.47)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.14 (0.08, 0.20)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal discomfort	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	7 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	386 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.79 (0.30, 2.10)	
	p-value [3]	0.6392	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.79 (0.30, 2.09)	
	p-value [3]	0.6403	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.93 (0.36, 2.38)	
	p-value [4]	0.8742	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.93 (0.35, 2.43)	
	p-value [4]	0.8746	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	0.8764	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal distension	Number of subjects with events, n (%)	22 (3.6)	18 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	590 (96.4)	375 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.58 (0.31, 1.09)	
	p-value [3]	0.0854	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.58 (0.31, 1.09)	
	p-value [3]	0.0862	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.69 (0.37, 1.29)	
	p-value [4]	0.2393	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.67 (0.34, 1.30)	
	p-value [4]	0.2345	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.02 (-0.04, 0.01)	
	p-value [4]	0.2109	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain	Number of subjects with events, n (%)	69 (11.3)	20 (5.1)
	Number of censored subjects, n (%)	543 (88.7)	373 (94.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (64.3, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.49 (0.90, 2.46)	
	p-value [3]	0.1164	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.48 (0.90, 2.45)	
	p-value [3]	0.1206	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.89 (1.14, 3.14)	
	p-value [4]	0.0143	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.00 (1.15, 3.48)	
	p-value [4]	0.0134	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.08)	
	p-value [4]	0.0054	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain upper	Number of subjects with events, n (%)	46 (7.5)	24 (6.1)
	Number of censored subjects, n (%)	566 (92.5)	369 (93.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.87 (0.52, 1.43)	
	p-value [3]	0.5722	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.88 (0.53, 1.45)	
	p-value [3]	0.6172	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.07 (0.67, 1.72)	
	p-value [4]	0.7817	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.08 (0.65, 1.81)	
	p-value [4]	0.7653	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.03, 0.04)	
	p-value [4]	0.7501	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation	Number of subjects with events, n (%)	111 (18.1)	46 (11.7)
	Number of censored subjects, n (%)	501 (81.9)	347 (88.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	47.2 (33.7, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.82, 1.64)	
	p-value [3]	0.4119	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.82, 1.64)	
	p-value [3]	0.4107	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.33 (0.96, 1.84)	
	p-value [4]	0.0853	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.39 (0.94, 2.05)	
	p-value [4]	0.0942	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (-0.00, 0.08)	
	p-value [4]	0.0803	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	153 (25.0)	65 (16.5)
	Number of censored subjects, n (%)	459 (75.0)	328 (83.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	26.4 (15.6, 35.7)	47.4 (29.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.22 (0.91, 1.63)	
	p-value [3]	0.1875	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.21 (0.90, 1.63)	
	p-value [3]	0.1993	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.32 (1.02, 1.71)	
	p-value [4]	0.0338	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.44 (1.03, 2.01)	
	p-value [4]	0.0315	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.01, 0.11)	
	p-value [4]	0.0272	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dry mouth	Number of subjects with events, n (%)	27 (4.4)	15 (3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	585 (95.6)	378 (96.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.86 (0.46, 1.63)	
	p-value [3]	0.6460	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.86 (0.46, 1.63)	
	p-value [3]	0.6494	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.02 (0.54, 1.94)	
	p-value [4]	0.9505	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.02 (0.51, 2.01)	
	p-value [4]	0.9632	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.03, 0.02)	
	p-value [4]	0.8697	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dyspepsia	Number of subjects with events, n (%)	53 (8.7)	30 (7.6)
	Number of censored subjects, n (%)	559 (91.3)	363 (92.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (88.6, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.73 (0.47, 1.15)	
	p-value [3]	0.1762	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.73 (0.47, 1.15)	
	p-value [3]	0.1788	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.90 (0.59, 1.37)	
	p-value [4]	0.6198	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.89 (0.55, 1.43)	
	p-value [4]	0.6220	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.04, 0.03)	
	p-value [4]	0.6262	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dysphagia	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.65 (0.54, 5.09)	
	p-value [3]	0.3769	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.65 (0.54, 5.08)	
	p-value [3]	0.3767	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.74 (0.61, 4.97)	
	p-value [4]	0.3027	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.76 (0.60, 5.14)	
	p-value [4]	0.2999	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2119	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Flatulence	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.0)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	600 (98.0)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.87 (0.32, 2.36)	
	p-value [3]	0.7862	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.87 (0.32, 2.35)	
	p-value [3]	0.7771	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.02 (0.40, 2.60)	
	p-value [4]	0.9719	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.02 (0.39, 2.67)	
	p-value [4]	0.9682	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	0.9316	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Gastritis	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.55 (0.50, 4.81)	
	p-value [3]	0.4493	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.57 (0.50, 4.89)	
	p-value [3]	0.4322	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.10 (0.69, 6.32)	
	p-value [4]	0.1891	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.12 (0.69, 6.51)	
	p-value [4]	0.1873	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.1303	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Gastrooesophageal reflux disease	Number of subjects with events, n (%)	38 (6.2)	8 (2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	574 (93.8)	385 (98.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.91 (0.89, 4.12)	
	p-value [3]	0.0934	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.93 (0.90, 4.16)	
	p-value [3]	0.0870	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.35 (1.13, 4.86)	
	p-value [4]	0.0216	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.46 (1.15, 5.27)	
	p-value [4]	0.0200	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.0073	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Gingival pain	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	8 (2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	385 (98.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.73 (0.31, 1.76)	
	p-value [3]	0.4841	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.74 (0.31, 1.78)	
	p-value [3]	0.4990	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.00 (0.41, 2.46)	
	p-value [4]	0.9999	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.00 (0.40, 2.51)	
	p-value [4]	0.9937	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	0.8815	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Haemorrhoids	Number of subjects with events, n (%)	18 (2.9)	7 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	594 (97.1)	386 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (69.0, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.47, 2.78)	
	p-value [3]	0.7622	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.47, 2.78)	
	p-value [3]	0.7642	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.37 (0.57, 3.27)	
	p-value [4]	0.4772	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.38 (0.57, 3.38)	
	p-value [4]	0.4772	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.4540	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Mouth ulceration	Number of subjects with events, n (%)	35 (5.7)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	577 (94.3)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	24.88 (3.42, 180.96)	
	p-value [4]	0.0015	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	26.54 (3.62, 194.80)	
	p-value [4]	0.0013	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.04, 0.08)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Number of subjects with events, n (%)	184 (30.1)	75 (19.1)
	Number of censored subjects, n (%)	428 (69.9)	318 (80.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	9.6 (4.4, 17.3)	41.6 (22.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.31 (1.00, 1.71)	
	p-value [3]	0.0520	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.31 (1.00, 1.72)	
	p-value [3]	0.0496	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.36 (1.08, 1.71)	
	p-value [4]	0.0096	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.52 (1.11, 2.10)	
	p-value [4]	0.0095	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.02, 0.12)	
	p-value [4]	0.0075	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Oral pain	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.1)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	599 (97.9)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.48 (0.48, 4.57)	
	p-value [3]	0.4962	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.47 (0.48, 4.55)	
	p-value [3]	0.5004	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.70 (0.53, 5.41)	
	p-value [4]	0.3718	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.71 (0.53, 5.55)	
	p-value [4]	0.3719	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.3016	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Stomatitis	Number of subjects with events, n (%)	81 (13.2)	18 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	531 (86.8)	375 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (61.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.28 (1.37, 3.81)	
	p-value [3]	0.0012	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.27 (1.36, 3.80)	
	p-value [3]	0.0013	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.41 (1.47, 3.96)	
	p-value [4]	0.0005	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.66 (1.55, 4.55)	
	p-value [4]	0.0004	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.04, 0.10)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Toothache	Number of subjects with events, n (%)	33 (5.4)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	579 (94.6)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (66.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.73 (0.84, 3.57)	
	p-value [3]	0.1327	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.74 (0.85, 3.59)	
	p-value [3]	0.1269	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.04 (1.02, 4.09)	
	p-value [4]	0.0445	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.10 (1.02, 4.32)	
	p-value [4]	0.0428	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.0235	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	87 (14.2)	43 (10.9)
	Number of censored subjects, n (%)	525 (85.8)	350 (89.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (73.1, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.96 (0.66, 1.39)	
	p-value [3]	0.8304	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.96 (0.66, 1.38)	
	p-value [3]	0.8154	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.07 (0.77, 1.49)	
	p-value [4]	0.6926	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.09 (0.73, 1.63)	
	p-value [4]	0.6631	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.03, 0.05)	
	p-value [4]	0.6522	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	393 (64.2)	191 (48.6)
	Number of censored subjects, n (%)	219 (35.8)	202 (51.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.9 (0.7, 1.0)	1.8 (1.2, 2.8)
	Median (95% CI)	7.0 (5.1, 8.6)	15.0 (10.2, 27.6)
	75%-ile (95% CI)	55.4 (37.8, 94.2)	78.8 (78.8, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (1.04, 1.48)	
	p-value [3]	0.0158	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.23 (1.04, 1.47)	
	p-value [3]	0.0180	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.22 (1.09, 1.36)	
	p-value [4]	0.0005	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.64 (1.25, 2.15)	
	p-value [4]	0.0003	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.11 (0.05, 0.17)	
	p-value [4]	0.0003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	91 (14.9)	33 (8.4)
	Number of censored subjects, n (%)	521 (85.1)	360 (91.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (74.1, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.91, 2.02)	
	p-value [3]	0.1389	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.91, 2.02)	
	p-value [3]	0.1380	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (1.03, 2.19)	
	p-value [4]	0.0337	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.60 (1.04, 2.46)	
	p-value [4]	0.0324	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.08)	
	p-value [4]	0.0235	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Chest pain	Number of subjects with events, n (%)	35 (5.7)	14 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	577 (94.3)	379 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.19 (0.63, 2.24)	
	p-value [3]	0.5912	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.19 (0.63, 2.24)	
	p-value [3]	0.5900	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.46 (0.76, 2.79)	
	p-value [4]	0.2549	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.48 (0.75, 2.91)	
	p-value [4]	0.2539	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.1889	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Chills	Number of subjects with events, n (%)	25 (4.1)	8 (2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	587 (95.9)	385 (98.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.32 (0.59, 2.96)	
	p-value [3]	0.5005	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.31 (0.58, 2.94)	
	p-value [3]	0.5102	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.64 (0.74, 3.63)	
	p-value [4]	0.2193	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.67 (0.74, 3.80)	
	p-value [4]	0.2180	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.1808	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	198 (32.4)	79 (20.1)
	Number of censored subjects, n (%)	414 (67.6)	314 (79.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	6.7 (3.3, 12.0)	46.0 (14.5, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.8, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.34 (1.03, 1.75)	
	p-value [3]	0.0273	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (1.03, 1.73)	
	p-value [3]	0.0312	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.37 (1.10, 1.71)	
	p-value [4]	0.0046	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.58 (1.16, 2.16)	
	p-value [4]	0.0041	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.03, 0.13)	
	p-value [4]	0.0032	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Influenza like illness	Number of subjects with events, n (%)	47 (7.7)	19 (4.8)
	Number of censored subjects, n (%)	565 (92.3)	374 (95.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (70.5, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.29 (0.75, 2.23)	
	p-value [3]	0.3540	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.27 (0.74, 2.19)	
	p-value [3]	0.3850	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.59 (0.94, 2.67)	
	p-value [4]	0.0840	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.63 (0.94, 2.84)	
	p-value [4]	0.0826	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.00, 0.06)	
	p-value [4]	0.0678	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Malaise	Number of subjects with events, n (%)	16 (2.6)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	596 (97.4)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.21 (0.46, 3.16)	
	p-value [3]	0.6980	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.22 (0.47, 3.19)	
	p-value [3]	0.6820	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.59, 3.80)	
	p-value [4]	0.3898	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.52 (0.59, 3.93)	
	p-value [4]	0.3868	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3428	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Mucosal inflammation	Number of subjects with events, n (%)	54 (8.8)	9 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	558 (91.2)	384 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.85 (1.40, 5.79)	
	p-value [3]	0.0026	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.87 (1.41, 5.83)	
	p-value [3]	0.0024	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.94 (1.50, 5.76)	
	p-value [4]	0.0017	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.18 (1.57, 6.47)	
	p-value [4]	0.0013	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.03, 0.08)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Oedema peripheral	Number of subjects with events, n (%)	73 (11.9)	25 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	539 (88.1)	368 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (76.6, NE)	NE (80.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (0.86, 2.16)	
	p-value [3]	0.1868	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (0.87, 2.18)	
	p-value [3]	0.1746	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.65 (1.07, 2.56)	
	p-value [4]	0.0244	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.75 (1.08, 2.82)	
	p-value [4]	0.0230	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.01, 0.08)	
	p-value [4]	0.0151	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain	Number of subjects with events, n (%)	55 (9.0)	33 (8.4)
	Number of censored subjects, n (%)	557 (91.0)	360 (91.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	91.4 (91.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (91.4, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (91.4, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.85 (0.55, 1.32)	
	p-value [3]	0.4728	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.85 (0.54, 1.31)	
	p-value [3]	0.4564	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.01 (0.66, 1.55)	
	p-value [4]	0.9452	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.01 (0.64, 1.61)	
	p-value [4]	0.9527	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.03, 0.04)	
	p-value [4]	0.9498	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Peripheral swelling	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.1)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	599 (97.9)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.42, 3.44)	
	p-value [3]	0.7305	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.21 (0.42, 3.46)	
	p-value [3]	0.7218	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.49 (0.49, 4.52)	
	p-value [4]	0.4831	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.50 (0.48, 4.62)	
	p-value [4]	0.4834	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.4207	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	91 (14.9)	30 (7.6)
	Number of censored subjects, n (%)	521 (85.1)	363 (92.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (51.4, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.70 (1.12, 2.59)	
	p-value [3]	0.0120	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.71 (1.12, 2.60)	
	p-value [3]	0.0115	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.89 (1.28, 2.80)	
	p-value [4]	0.0015	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.05 (1.33, 3.17)	
	p-value [4]	0.0012	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.03, 0.11)	
	p-value [4]	0.0005	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Hepatobiliary disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 (3.4)	13 (3.3)
	Number of censored subjects, n (%)	591 (96.6)	380 (96.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.37, 1.55)	
	p-value [3]	0.4395	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.36, 1.54)	
	p-value [3]	0.4275	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.03 (0.47, 2.26)	
	p-value [4]	0.9345	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.03 (0.46, 2.31)	
	p-value [4]	0.9347	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	0.9359	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Immune system disorders	Number of subjects with events, n (%)	24 (3.9)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	588 (96.1)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.08 (0.51, 2.28)	
	p-value [3]	0.8501	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.06 (0.50, 2.24)	
	p-value [3]	0.8874	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.38 (0.66, 2.89)	
	p-value [4]	0.3975	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.39 (0.65, 3.00)	
	p-value [4]	0.3976	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3671	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Immune system disorders, PT: Hypersensitivity	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	2 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	391 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.47 (0.53, 11.53)	
	p-value [3]	0.2358	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.32 (0.50, 10.83)	
	p-value [3]	0.2720	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.99 (0.63, 14.33)	
	p-value [4]	0.1700	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.03 (0.63, 14.65)	
	p-value [4]	0.1686	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.02)	
	p-value [4]	0.0851	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Immune system disorders, PT: Seasonal allergy	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.26 (0.34, 4.63)	
	p-value [3]	0.7235	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.28 (0.35, 4.69)	
	p-value [3]	0.7094	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.67 (0.46, 6.00)	
	p-value [4]	0.4341	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.46, 6.17)	
	p-value [4]	0.4332	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.3975	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	338 (55.2)	155 (39.4)
	Number of censored subjects, n (%)	274 (44.8)	238 (60.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	4.1 (3.2, 4.6)	7.3 (5.7, 8.8)
	Median (95% CI)	13.5 (11.1, 15.7)	21.9 (19.7, 28.5)
	75%-ile (95% CI)	56.2 (39.0, NE)	78.4 (52.5, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.30 (1.07, 1.57)	
	p-value [3]	0.0074	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.29 (1.06, 1.56)	
	p-value [3]	0.0095	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.31 (1.14, 1.51)	
	p-value [4]	0.0002	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.65 (1.26, 2.16)	
	p-value [4]	0.0002	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.12 (0.06, 0.18)	
	p-value [4]	0.0002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Bronchitis	Number of subjects with events, n (%)	30 (4.9)	9 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	582 (95.1)	384 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (0.62, 2.83)	
	p-value [3]	0.4638	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (0.63, 2.84)	
	p-value [3]	0.4541	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.81 (0.85, 3.83)	
	p-value [4]	0.1211	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.85 (0.85, 4.03)	
	p-value [4]	0.1196	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0810	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Cellulitis	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.0)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	600 (98.0)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.02 (0.35, 2.93)	
	p-value [3]	0.9758	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.02 (0.35, 2.92)	
	p-value [3]	0.9776	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.32 (0.46, 3.76)	
	p-value [4]	0.6069	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.32 (0.46, 3.85)	
	p-value [4]	0.6071	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.5894	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Conjunctivitis	Number of subjects with events, n (%)	19 (3.1)	7 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	593 (96.9)	386 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.26 (0.52, 3.03)	
	p-value [3]	0.6120	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.25 (0.52, 3.02)	
	p-value [3]	0.6170	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.53 (0.64, 3.69)	
	p-value [4]	0.3414	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.55 (0.63, 3.80)	
	p-value [4]	0.3410	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2987	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Cystitis	Number of subjects with events, n (%)	17 (2.8)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	595 (97.2)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.97 (0.38, 2.49)	
	p-value [3]	0.9540	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.96 (0.37, 2.47)	
	p-value [3]	0.9338	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.48 (0.58, 3.79)	
	p-value [4]	0.4153	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.49 (0.57, 3.91)	
	p-value [4]	0.4166	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3827	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Gastroenteritis	Number of subjects with events, n (%)	18 (2.9)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	594 (97.1)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.78 (0.60, 5.29)	
	p-value [3]	0.2954	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.77 (0.59, 5.27)	
	p-value [3]	0.2980	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.28 (0.73, 7.08)	
	p-value [4]	0.1538	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.32 (0.73, 7.33)	
	p-value [4]	0.1519	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0720	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Gingivitis	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.45 (0.51, 4.13)	
	p-value [3]	0.4787	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.43 (0.51, 4.06)	
	p-value [3]	0.4940	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.39 (0.38, 5.08)	
	p-value [4]	0.6200	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.41 (0.38, 5.23)	
	p-value [4]	0.6095	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2095	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Herpes zoster	Number of subjects with events, n (%)	19 (3.1)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	593 (96.9)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (60.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.34, 1.65)	
	p-value [3]	0.4665	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.74 (0.34, 1.63)	
	p-value [3]	0.4538	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.15 (0.50, 2.67)	
	p-value [4]	0.7394	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.15 (0.49, 2.73)	
	p-value [4]	0.7473	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	0.8315	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Influenza	Number of subjects with events, n (%)	31 (5.1)	9 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	581 (94.9)	384 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (56.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.72 (0.81, 3.67)	
	p-value [3]	0.1550	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.69 (0.79, 3.61)	
	p-value [3]	0.1683	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.14 (1.03, 4.45)	
	p-value [4]	0.0422	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.20 (1.03, 4.68)	
	p-value [4]	0.0409	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.0245	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Lower respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	15 (2.5)	2 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	597 (97.5)	391 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.70 (0.61, 11.86)	
	p-value [3]	0.1723	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.70 (0.61, 11.88)	
	p-value [3]	0.1720	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.75 (0.87, 16.25)	
	p-value [4]	0.0773	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.85 (0.87, 16.97)	
	p-value [4]	0.0753	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0264	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Nasopharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	108 (17.6)	35 (8.9)
	Number of censored subjects, n (%)	504 (82.4)	358 (91.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	39.9 (30.7, 51.3)	NE (31.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (92.8, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.94, 2.04)	
	p-value [3]	0.1012	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.93, 2.03)	
	p-value [3]	0.1058	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.76 (1.22, 2.54)	
	p-value [4]	0.0023	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.92 (1.27, 2.91)	
	p-value [4]	0.0020	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.03, 0.11)	
	p-value [4]	0.0007	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Oral herpes	Number of subjects with events, n (%)	31 (5.1)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	581 (94.9)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.56 (1.39, 14.94)	
	p-value [3]	0.0058	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	4.57 (1.40, 14.96)	
	p-value [3]	0.0058	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.17 (1.60, 16.71)	
	p-value [4]	0.0061	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	5.48 (1.66, 18.13)	
	p-value [4]	0.0053	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.02, 0.05)	
	p-value [4]	0.0002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Pharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.43, 3.03)	
	p-value [3]	0.7828	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.44, 3.05)	
	p-value [3]	0.7749	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.46 (0.43, 4.95)	
	p-value [4]	0.5478	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.46 (0.42, 5.05)	
	p-value [4]	0.5459	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.4390	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Pneumonia	Number of subjects with events, n (%)	24 (3.9)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	588 (96.1)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.11 (0.52, 2.37)	
	p-value [3]	0.7805	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.11 (0.52, 2.36)	
	p-value [3]	0.7899	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.44 (0.69, 2.99)	
	p-value [4]	0.3273	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.46 (0.69, 3.10)	
	p-value [4]	0.3256	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3066	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.36, 3.67)	
	p-value [3]	0.8183	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.12 (0.35, 3.59)	
	p-value [3]	0.8460	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.53 (0.48, 4.88)	
	p-value [4]	0.4746	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.54 (0.47, 4.99)	
	p-value [4]	0.4745	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.4368	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Respiratory tract infection viral	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	10.52 (0.62, 178.77)	
	p-value [4]	0.1034	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	10.75 (0.63, 184.36)	
	p-value [4]	0.1014	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (0.00, 0.02)	
	p-value [4]	0.0035	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Rhinitis	Number of subjects with events, n (%)	25 (4.1)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	587 (95.9)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	11.64 (1.49, 90.82)	
	p-value [4]	0.0192	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	12.05 (1.53, 94.83)	
	p-value [4]	0.0180	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.02, 0.05)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Sinusitis	Number of subjects with events, n (%)	30 (4.9)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	582 (95.1)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.17 (0.57, 2.40)	
	p-value [3]	0.6748	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.57, 2.42)	
	p-value [3]	0.6564	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.54 (0.76, 3.13)	
	p-value [4]	0.2321	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.57 (0.75, 3.30)	
	p-value [4]	0.2324	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2004	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Skin infection	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.98 (0.56, 7.03)	
	p-value [3]	0.2805	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.01 (0.57, 7.10)	
	p-value [3]	0.2723	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.29 (0.72, 7.31)	
	p-value [4]	0.1606	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.33 (0.72, 7.56)	
	p-value [4]	0.1586	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0890	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Tooth infection	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.1)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	599 (97.9)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.87 (0.31, 2.47)	
	p-value [3]	0.7938	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.86 (0.30, 2.46)	
	p-value [3]	0.7853	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.30 (0.47, 3.60)	
	p-value [4]	0.6137	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.31 (0.46, 3.72)	
	p-value [4]	0.6132	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.5999	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	94 (15.4)	47 (12.0)
	Number of censored subjects, n (%)	518 (84.6)	346 (88.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	51.0 (34.2, NE)	67.2 (27.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.00 (0.70, 1.43)	
	p-value [3]	0.9836	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.00 (0.70, 1.43)	
	p-value [3]	0.9950	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.24 (0.88, 1.74)	
	p-value [4]	0.2135	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.28 (0.87, 1.89)	
	p-value [4]	0.2102	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.01, 0.07)	
	p-value [4]	0.1833	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations, PT: Urinary tract infection	Number of subjects with events, n (%)	78 (12.7)	24 (6.1)
	Number of censored subjects, n (%)	534 (87.3)	369 (93.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	71.0 (55.1, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.46 (0.92, 2.32)	
	p-value [3]	0.1099	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.46 (0.92, 2.31)	
	p-value [3]	0.1106	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.76 (1.14, 2.73)	
	p-value [4]	0.0112	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.89 (1.16, 3.07)	
	p-value [4]	0.0101	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.09)	
	p-value [4]	0.0054	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	145 (23.7)	65 (16.5)
	Number of censored subjects, n (%)	467 (76.3)	328 (83.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	29.0 (24.4, 32.6)	33.7 (21.3, 43.9)
	Median (95% CI)	67.9 (59.1, NE)	72.7 (58.4, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.95 (0.70, 1.28)	
	p-value [3]	0.7399	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.95 (0.71, 1.28)	
	p-value [3]	0.7446	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.25 (0.97, 1.63)	
	p-value [4]	0.0870	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.34 (0.96, 1.88)	
	p-value [4]	0.0824	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (-0.00, 0.09)	
	p-value [4]	0.0764	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Contusion	Number of subjects with events, n (%)	25 (4.1)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	587 (95.9)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.87 (0.76, 4.60)	
	p-value [3]	0.1657	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.89 (0.77, 4.64)	
	p-value [3]	0.1600	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.05 (0.88, 4.80)	
	p-value [4]	0.0978	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.11 (0.88, 5.07)	
	p-value [4]	0.0948	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0425	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Fall	Number of subjects with events, n (%)	61 (10.0)	25 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	551 (90.0)	368 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (58.0, NE)	NE (51.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.98 (0.61, 1.57)	
	p-value [3]	0.9288	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.97 (0.60, 1.55)	
	p-value [3]	0.8888	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.37 (0.85, 2.19)	
	p-value [4]	0.1912	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.40 (0.84, 2.34)	
	p-value [4]	0.1998	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.1792	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	398 (65.0)	177 (45.0)
	Number of censored subjects, n (%)	214 (35.0)	216 (55.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.5 (NE, NE)	3.7 (1.9, 5.5)
	Median (95% CI)	5.5 (2.8, 8.4)	19.3 (15.8, 28.6)
	75%-ile (95% CI)	42.6 (30.9, 90.3)	NE (56.4, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.37 (1.97, 2.86)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.36 (1.96, 2.85)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.45 (1.30, 1.62)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.26 (2.43, 4.36)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.25 (0.19, 0.31)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	121 (19.8)	69 (17.6)
	Number of censored subjects, n (%)	491 (80.2)	324 (82.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	33.8 (27.4, 55.0)	38.2 (25.8, 48.9)
	Median (95% CI)	97.0 (97.0, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (97.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.84, 1.55)	
	p-value [3]	0.3837	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.86, 1.56)	
	p-value [3]	0.3400	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.24 (0.95, 1.62)	
	p-value [4]	0.1175	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.45 (1.01, 2.09)	
	p-value [4]	0.0468	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.01, 0.10)	
	p-value [4]	0.0156	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	122 (19.9)	62 (15.8)
	Number of censored subjects, n (%)	490 (80.1)	331 (84.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	32.9 (27.4, 46.1)	40.9 (24.0, NE)
	Median (95% CI)	97.0 (97.0, NE)	NE (79.1, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (97.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.29 (0.94, 1.76)	
	p-value [3]	0.1127	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.30 (0.95, 1.78)	
	p-value [3]	0.0979	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.43 (1.09, 1.89)	
	p-value [4]	0.0106	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.70 (1.18, 2.45)	
	p-value [4]	0.0047	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.03, 0.12)	
	p-value [4]	0.0015	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Bilirubin conjugated increased	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	7 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	386 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.62 (0.63, 4.17)	
	p-value [3]	0.3162	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.61 (0.63, 4.16)	
	p-value [3]	0.3189	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.60 (0.64, 4.03)	
	p-value [4]	0.3188	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.64 (0.62, 4.34)	
	p-value [4]	0.3179	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3017	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Blood alkaline phosphatase increased	Number of subjects with events, n (%)	26 (4.2)	24 (6.1)
	Number of censored subjects, n (%)	586 (95.8)	369 (93.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (56.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.59 (0.34, 1.05)	
	p-value [3]	0.0723	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.60 (0.34, 1.06)	
	p-value [3]	0.0743	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.75 (0.43, 1.31)	
	p-value [4]	0.3136	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.74 (0.41, 1.33)	
	p-value [4]	0.3157	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.04, 0.01)	
	p-value [4]	0.3180	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Blood bilirubin increased	Number of subjects with events, n (%)	15 (2.5)	17 (4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	597 (97.5)	376 (95.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (79.1, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.59 (0.29, 1.21)	
	p-value [3]	0.1472	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.60 (0.30, 1.23)	
	p-value [3]	0.1587	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.76 (0.38, 1.48)	
	p-value [4]	0.4160	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.74 (0.36, 1.51)	
	p-value [4]	0.4064	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.03, 0.01)	
	p-value [4]	0.4242	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Blood creatinine increased	Number of subjects with events, n (%)	43 (7.0)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	569 (93.0)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.08 (1.03, 4.17)	
	p-value [3]	0.0362	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.08 (1.04, 4.17)	
	p-value [3]	0.0357	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.47 (1.26, 4.86)	
	p-value [4]	0.0085	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.60 (1.29, 5.25)	
	p-value [4]	0.0076	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.02, 0.07)	
	p-value [4]	0.0017	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Blood lactate dehydrogenase increased	Number of subjects with events, n (%)	18 (2.9)	8 (2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	594 (97.1)	385 (98.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.63 (0.69, 3.83)	
	p-value [3]	0.2565	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.63 (0.69, 3.82)	
	p-value [3]	0.2595	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.62 (0.70, 3.78)	
	p-value [4]	0.2627	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.68 (0.69, 4.09)	
	p-value [4]	0.2546	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0867	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Blood urea increased	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (56.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.28, 2.99)	
	p-value [3]	0.8795	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.28, 3.01)	
	p-value [3]	0.8930	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.27 (0.42, 3.79)	
	p-value [4]	0.6738	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.27 (0.42, 3.88)	
	p-value [4]	0.6716	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.6255	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Electrocardiogram QT prolonged	Number of subjects with events, n (%)	32 (5.2)	17 (4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	580 (94.8)	376 (95.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.60 (0.88, 2.91)	
	p-value [3]	0.1181	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.59 (0.88, 2.89)	
	p-value [3]	0.1233	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.68 (0.96, 2.95)	
	p-value [4]	0.0698	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.76 (0.95, 3.27)	
	p-value [4]	0.0717	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.0599	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Gamma-glutamyltransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	27 (4.4)	16 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	585 (95.6)	377 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.19 (0.63, 2.25)	
	p-value [3]	0.5912	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.62, 2.23)	
	p-value [3]	0.6173	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.39 (0.76, 2.53)	
	p-value [4]	0.2879	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.42 (0.74, 2.70)	
	p-value [4]	0.2902	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2785	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Glycosylated haemoglobin increased	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	9 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	384 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.41 (0.16, 1.02)	
	p-value [3]	0.0485	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.41 (0.16, 1.02)	
	p-value [3]	0.0481	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.62 (0.25, 1.53)	
	p-value [4]	0.3021	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.61 (0.24, 1.55)	
	p-value [4]	0.3020	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.03, 0.01)	
	p-value [4]	0.3197	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Haemoglobin decreased	Number of subjects with events, n (%)	28 (4.6)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	584 (95.4)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.79 (2.05, 22.54)	
	p-value [3]	0.0003	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.64 (2.00, 22.04)	
	p-value [3]	0.0004	
	Relative Risk (95% CI) [4]	6.84 (2.27, 20.64)	
	p-value [4]	0.0006	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	7.50 (2.41, 23.33)	
	p-value [4]	0.0005	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.03, 0.07)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Lymphocyte count decreased	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	2 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	391 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.85 (0.61, 13.41)	
	p-value [3]	0.1687	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.82 (0.60, 13.31)	
	p-value [3]	0.1723	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.27 (0.56, 9.19)	
	p-value [4]	0.2492	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.30 (0.56, 9.43)	
	p-value [4]	0.2465	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.02)	
	p-value [4]	0.0811	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	213 (34.8)	26 (6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	399 (65.2)	367 (93.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.9 (0.5, 3.8)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (85.4, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	8.91 (5.88, 13.49)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	8.94 (5.90, 13.54)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	6.24 (4.27, 9.10)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	12.78 (8.05, 20.31)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.33 (0.28, 0.37)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased	Number of subjects with events, n (%)	108 (17.6)	8 (2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	504 (82.4)	385 (98.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	76.6 (42.4, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	13.09 (6.35, 26.96)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	13.00 (6.31, 26.77)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	11.00 (5.47, 22.14)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	17.25 (8.11, 36.72)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.19 (0.15, 0.22)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Red blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.1)	2 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	599 (97.9)	391 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.41 (1.21, 24.14)	
	p-value [3]	0.0132	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.37 (1.21, 23.94)	
	p-value [3]	0.0136	
	Relative Risk (95% CI) [4]	4.72 (1.23, 18.01)	
	p-value [4]	0.0233	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	4.90 (1.25, 19.13)	
	p-value [4]	0.0223	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.0029	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Weight decreased	Number of subjects with events, n (%)	35 (5.7)	17 (4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	577 (94.3)	376 (95.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.95 (0.53, 1.71)	
	p-value [3]	0.8671	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.95 (0.53, 1.71)	
	p-value [3]	0.8563	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.23 (0.68, 2.22)	
	p-value [4]	0.4978	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.24 (0.67, 2.31)	
	p-value [4]	0.5000	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
	p-value [4]	0.4623	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Weight increased	Number of subjects with events, n (%)	40 (6.5)	20 (5.1)
	Number of censored subjects, n (%)	572 (93.5)	373 (94.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.31 (0.75, 2.26)	
	p-value [3]	0.3382	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.28 (0.74, 2.21)	
	p-value [3]	0.3755	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.46 (0.86, 2.46)	
	p-value [4]	0.1583	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.50 (0.85, 2.62)	
	p-value [4]	0.1586	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.1449	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	187 (30.6)	19 (4.8)
	Number of censored subjects, n (%)	425 (69.4)	374 (95.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	1.0 (0.6, 10.4)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.13 (6.90, 17.97)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.12 (6.89, 17.94)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	7.70 (4.94, 12.01)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	16.06 (9.48, 27.20)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.30 (0.26, 0.34)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	206 (33.7)	111 (28.2)
	Number of censored subjects, n (%)	406 (66.3)	282 (71.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	14.0 (10.4, 21.4)	13.8 (8.0, 22.1)
	Median (95% CI)	55.9 (43.8, 80.2)	62.4 (47.1, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.9, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.02 (0.80, 1.29)	
	p-value [3]	0.8891	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.80, 1.28)	
	p-value [3]	0.9227	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.17 (0.96, 1.43)	
	p-value [4]	0.1181	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.26 (0.95, 1.67)	
	p-value [4]	0.1112	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (-0.01, 0.11)	
	p-value [4]	0.1020	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Decreased appetite	Number of subjects with events, n (%)	94 (15.4)	29 (7.4)
	Number of censored subjects, n (%)	518 (84.6)	364 (92.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	69.5 (46.8, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.58 (1.04, 2.41)	
	p-value [3]	0.0324	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.58 (1.04, 2.40)	
	p-value [3]	0.0323	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.79 (1.19, 2.70)	
	p-value [4]	0.0050	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.94 (1.23, 3.05)	
	p-value [4]	0.0045	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.02, 0.10)	
	p-value [4]	0.0014	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Dehydration	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	2 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	391 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.68 (0.61, 11.84)	
	p-value [3]	0.1764	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.67 (0.60, 11.80)	
	p-value [3]	0.1780	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.50 (0.80, 15.27)	
	p-value [4]	0.0955	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.58 (0.81, 15.90)	
	p-value [4]	0.0934	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0387	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypercalcaemia	Number of subjects with events, n (%)	9 (1.5)	12 (3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	603 (98.5)	381 (96.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.42 (0.17, 1.02)	
	p-value [3]	0.0487	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.42 (0.17, 1.02)	
	p-value [3]	0.0482	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.52 (0.22, 1.26)	
	p-value [4]	0.1489	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.51 (0.21, 1.27)	
	p-value [4]	0.1486	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.03, 0.01)	
	p-value [4]	0.1554	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypercholesterolaemia	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	11 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	382 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.47 (0.20, 1.12)	
	p-value [3]	0.0840	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.48 (0.20, 1.14)	
	p-value [3]	0.0903	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.72 (0.27, 1.93)	
	p-value [4]	0.5094	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.71 (0.26, 1.95)	
	p-value [4]	0.5071	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.03, 0.01)	
	p-value [4]	0.3859	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperglycaemia	Number of subjects with events, n (%)	26 (4.2)	20 (5.1)
	Number of censored subjects, n (%)	586 (95.8)	373 (94.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.74 (0.40, 1.35)	
	p-value [3]	0.3197	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.41, 1.37)	
	p-value [3]	0.3458	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.97 (0.55, 1.72)	
	p-value [4]	0.9187	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.96 (0.52, 1.75)	
	p-value [4]	0.8894	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.03, 0.03)	
	p-value [4]	0.9473	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperkalaemia	Number of subjects with events, n (%)	16 (2.6)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	596 (97.4)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.27 (0.49, 3.26)	
	p-value [3]	0.6253	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.26 (0.49, 3.25)	
	p-value [3]	0.6333	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.54 (0.56, 4.28)	
	p-value [4]	0.4047	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.55 (0.55, 4.40)	
	p-value [4]	0.4064	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.4152	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperuricaemia	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.17 (0.68, 6.91)	
	p-value [3]	0.1780	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.15 (0.68, 6.83)	
	p-value [3]	0.1832	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.19 (0.73, 6.57)	
	p-value [4]	0.1604	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.25 (0.73, 6.96)	
	p-value [4]	0.1584	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0818	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypoalbuminaemia	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.1)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	599 (97.9)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.92 (0.61, 6.03)	
	p-value [3]	0.2579	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.96 (0.62, 6.17)	
	p-value [3]	0.2404	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.17 (0.71, 6.60)	
	p-value [4]	0.1743	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.23 (0.71, 6.99)	
	p-value [4]	0.1708	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0501	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypocalcaemia	Number of subjects with events, n (%)	29 (4.7)	17 (4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	583 (95.3)	376 (95.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (62.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.98 (0.53, 1.81)	
	p-value [3]	0.9432	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.99 (0.53, 1.84)	
	p-value [3]	0.9724	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.22 (0.67, 2.20)	
	p-value [4]	0.5137	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.23 (0.66, 2.30)	
	p-value [4]	0.5135	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
	p-value [4]	0.5056	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypokalaemia	Number of subjects with events, n (%)	46 (7.5)	19 (4.8)
	Number of censored subjects, n (%)	566 (92.5)	374 (95.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (0.79, 2.34)	
	p-value [3]	0.2680	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.80, 2.37)	
	p-value [3]	0.2494	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.70 (1.01, 2.88)	
	p-value [4]	0.0466	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.77 (1.01, 3.10)	
	p-value [4]	0.0454	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.00, 0.06)	
	p-value [4]	0.0332	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypomagnesaemia	Number of subjects with events, n (%)	20 (3.3)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	592 (96.7)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.50 (0.60, 3.77)	
	p-value [3]	0.3807	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.49 (0.60, 3.73)	
	p-value [3]	0.3908	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.77 (0.71, 4.44)	
	p-value [4]	0.2205	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.80 (0.70, 4.61)	
	p-value [4]	0.2192	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.1730	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyponatraemia	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.39, 3.06)	
	p-value [3]	0.8694	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.08 (0.39, 3.04)	
	p-value [3]	0.8791	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.20 (0.43, 3.39)	
	p-value [4]	0.7303	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.21 (0.42, 3.47)	
	p-value [4]	0.7283	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.7086	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	365 (59.6)	213 (54.2)
	Number of censored subjects, n (%)	247 (40.4)	180 (45.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	1.8 (1.3, 2.4)	1.8 (1.3, 2.5)
	Median (95% CI)	11.4 (8.5, 16.5)	10.0 (7.3, 13.5)
	75%-ile (95% CI)	65.4 (39.0, NE)	NE (46.5, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.82 (0.69, 0.97)	
	p-value [3]	0.0235	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.82 (0.69, 0.97)	
	p-value [3]	0.0215	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.01 (0.91, 1.12)	
	p-value [4]	0.8991	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.01 (0.77, 1.33)	
	p-value [4]	0.9399	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.06, 0.06)	
	p-value [4]	0.9401	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	Number of subjects with events, n (%)	202 (33.0)	115 (29.3)
	Number of censored subjects, n (%)	410 (67.0)	278 (70.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	11.8 (8.5, 17.0)	10.9 (7.3, 14.5)
	Median (95% CI)	84.4 (39.0, NE)	NE (46.5, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.81 (0.64, 1.02)	
	p-value [3]	0.0692	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.80 (0.64, 1.01)	
	p-value [3]	0.0637	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.99 (0.82, 1.19)	
	p-value [4]	0.9291	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.97 (0.72, 1.29)	
	p-value [4]	0.8129	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.06, 0.05)	
	p-value [4]	0.8086	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthritis	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.82 (0.28, 2.46)	
	p-value [3]	0.7270	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.82 (0.27, 2.44)	
	p-value [3]	0.7180	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.11 (0.38, 3.25)	
	p-value [4]	0.8515	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.11 (0.37, 3.31)	
	p-value [4]	0.8517	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.8493	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Number of subjects with events, n (%)	133 (21.7)	64 (16.3)
	Number of censored subjects, n (%)	479 (78.3)	329 (83.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	36.3 (21.4, 50.9)	78.4 (23.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.4, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.96 (0.71, 1.30)	
	p-value [3]	0.7820	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.96 (0.71, 1.30)	
	p-value [3]	0.7865	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.15 (0.89, 1.50)	
	p-value [4]	0.2880	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.21 (0.86, 1.70)	
	p-value [4]	0.2716	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.02, 0.08)	
	p-value [4]	0.2661	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	52 (8.5)	34 (8.7)
	Number of censored subjects, n (%)	560 (91.5)	359 (91.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (52.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.74 (0.48, 1.15)	
	p-value [3]	0.1816	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.74 (0.48, 1.15)	
	p-value [3]	0.1812	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.89 (0.58, 1.35)	
	p-value [4]	0.5784	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.87 (0.55, 1.39)	
	p-value [4]	0.5697	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.05, 0.03)	
	p-value [4]	0.5687	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Joint stiffness	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.0)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	600 (98.0)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.52 (0.22, 1.22)	
	p-value [3]	0.1281	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.51 (0.22, 1.20)	
	p-value [3]	0.1179	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.61 (0.27, 1.39)	
	p-value [4]	0.2409	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.61 (0.26, 1.41)	
	p-value [4]	0.2451	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.03, 0.01)	
	p-value [4]	0.2865	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Joint swelling	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.0)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	600 (98.0)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.38, 3.19)	
	p-value [3]	0.8600	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.08 (0.37, 3.14)	
	p-value [3]	0.8807	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.15 (0.42, 3.17)	
	p-value [4]	0.7887	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.16 (0.41, 3.26)	
	p-value [4]	0.7819	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.5415	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Muscle spasms	Number of subjects with events, n (%)	48 (7.8)	13 (3.3)
	Number of censored subjects, n (%)	564 (92.2)	380 (96.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (89.3, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.53 (0.82, 2.83)	
	p-value [3]	0.1765	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.53 (0.83, 2.84)	
	p-value [3]	0.1729	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.84 (1.03, 3.30)	
	p-value [4]	0.0404	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.94 (1.04, 3.62)	
	p-value [4]	0.0376	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.0196	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Muscular weakness	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	13 (3.3)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	380 (96.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.48 (0.22, 1.03)	
	p-value [3]	0.0541	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.48 (0.22, 1.03)	
	p-value [3]	0.0559	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.67 (0.31, 1.49)	
	p-value [4]	0.3297	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.66 (0.29, 1.50)	
	p-value [4]	0.3236	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.04, 0.01)	
	p-value [4]	0.1911	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal chest pain	Number of subjects with events, n (%)	40 (6.5)	14 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	572 (93.5)	379 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (0.72, 2.47)	
	p-value [3]	0.3584	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (0.72, 2.46)	
	p-value [3]	0.3644	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.59 (0.87, 2.89)	
	p-value [4]	0.1312	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.63 (0.87, 3.07)	
	p-value [4]	0.1294	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.1047	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal pain	Number of subjects with events, n (%)	15 (2.5)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	597 (97.5)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.25 (0.45, 3.44)	
	p-value [3]	0.6714	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (0.45, 3.44)	
	p-value [3]	0.6724	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.55, 4.07)	
	p-value [4]	0.4264	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.52 (0.54, 4.23)	
	p-value [4]	0.4253	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.3977	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal stiffness	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.0)	8 (2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	600 (98.0)	385 (98.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.59 (0.24, 1.46)	
	p-value [3]	0.2496	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.59 (0.24, 1.45)	
	p-value [3]	0.2443	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.81 (0.33, 1.95)	
	p-value [4]	0.6344	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.80 (0.32, 1.99)	
	p-value [4]	0.6356	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.02, 0.01)	
	p-value [4]	0.6455	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	Number of subjects with events, n (%)	80 (13.1)	28 (7.1)
	Number of censored subjects, n (%)	532 (86.9)	365 (92.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (65.3, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.42 (0.92, 2.19)	
	p-value [3]	0.1148	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.43 (0.92, 2.21)	
	p-value [3]	0.1065	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.69 (1.12, 2.55)	
	p-value [4]	0.0125	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.80 (1.14, 2.83)	
	p-value [4]	0.0114	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.05 (0.01, 0.09)	
	p-value [4]	0.0072	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Neck pain	Number of subjects with events, n (%)	30 (4.9)	15 (3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	582 (95.1)	378 (96.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.93 (0.49, 1.75)	
	p-value [3]	0.8187	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.93 (0.50, 1.75)	
	p-value [3]	0.8217	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.11 (0.60, 2.04)	
	p-value [4]	0.7407	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.11 (0.59, 2.12)	
	p-value [4]	0.7416	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.7376	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Osteoarthritis	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.17 (0.38, 3.61)	
	p-value [3]	0.7849	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.39, 3.69)	
	p-value [3]	0.7468	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.75 (0.58, 5.25)	
	p-value [4]	0.3185	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.77 (0.58, 5.46)	
	p-value [4]	0.3169	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.2764	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in extremity	Number of subjects with events, n (%)	111 (18.1)	53 (13.5)
	Number of censored subjects, n (%)	501 (81.9)	340 (86.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	49.7 (32.6, 65.8)	NE (42.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (91.4, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.94 (0.68, 1.32)	
	p-value [3]	0.7335	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.94 (0.67, 1.31)	
	p-value [3]	0.7152	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.18 (0.88, 1.60)	
	p-value [4]	0.2701	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.23 (0.85, 1.77)	
	p-value [4]	0.2674	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.02, 0.07)	
	p-value [4]	0.2595	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in jaw	Number of subjects with events, n (%)	17 (2.8)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	595 (97.2)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.43, 2.78)	
	p-value [3]	0.8609	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.10 (0.43, 2.80)	
	p-value [3]	0.8453	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.42 (0.57, 3.54)	
	p-value [4]	0.4564	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.43 (0.56, 3.69)	
	p-value [4]	0.4553	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.4327	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	38 (6.2)	16 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	574 (93.8)	377 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.03 (0.56, 1.86)	
	p-value [3]	0.9321	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.03 (0.57, 1.88)	
	p-value [3]	0.9159	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.29 (0.73, 2.28)	
	p-value [4]	0.3842	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.32 (0.72, 2.42)	
	p-value [4]	0.3674	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2661	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	269 (44.0)	118 (30.0)
	Number of censored subjects, n (%)	343 (56.0)	275 (70.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	3.7 (2.6, 5.0)	6.5 (3.8, 11.1)
	Median (95% CI)	35.5 (22.6, 52.1)	80.9 (80.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.9, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.20 (0.97, 1.50)	
	p-value [3]	0.0978	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.19 (0.96, 1.49)	
	p-value [3]	0.1130	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.28 (1.08, 1.51)	
	p-value [4]	0.0038	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.55 (1.17, 2.05)	
	p-value [4]	0.0022	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.09 (0.03, 0.15)	
	p-value [4]	0.0020	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	94 (15.4)	46 (11.7)
	Number of censored subjects, n (%)	518 (84.6)	347 (88.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	66.8 (45.1, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.71, 1.45)	
	p-value [3]	0.9415	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.70, 1.44)	
	p-value [3]	0.9714	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.18 (0.85, 1.64)	
	p-value [4]	0.3154	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.22 (0.84, 1.80)	
	p-value [4]	0.2983	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.02, 0.07)	
	p-value [4]	0.2888	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dysgeusia	Number of subjects with events, n (%)	38 (6.2)	8 (2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	574 (93.8)	385 (98.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.29 (1.07, 4.94)	
	p-value [3]	0.0289	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.30 (1.07, 4.95)	
	p-value [3]	0.0283	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.46 (1.15, 5.26)	
	p-value [4]	0.0205	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.57 (1.17, 5.67)	
	p-value [4]	0.0191	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.01, 0.06)	
	p-value [4]	0.0059	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	Number of subjects with events, n (%)	122 (19.9)	69 (17.6)
	Number of censored subjects, n (%)	490 (80.1)	324 (82.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	45.6 (24.4, NE)	67.8 (21.8, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.84 (0.62, 1.13)	
	p-value [3]	0.2384	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.83 (0.62, 1.13)	
	p-value [3]	0.2352	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.94 (0.72, 1.21)	
	p-value [4]	0.6117	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.94 (0.67, 1.32)	
	p-value [4]	0.7090	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.06, 0.04)	
	p-value [4]	0.7413	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Hypoaesthesia	Number of subjects with events, n (%)	26 (4.2)	8 (2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	586 (95.8)	385 (98.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.78 (0.80, 3.98)	
	p-value [3]	0.1532	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.77 (0.79, 3.95)	
	p-value [3]	0.1581	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.84 (0.76, 4.43)	
	p-value [4]	0.1750	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.88 (0.77, 4.62)	
	p-value [4]	0.1678	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0509	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Memory impairment	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.66 (0.24, 1.81)	
	p-value [3]	0.4174	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.67 (0.25, 1.85)	
	p-value [3]	0.4418	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.98 (0.36, 2.65)	
	p-value [4]	0.9710	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.98 (0.36, 2.70)	
	p-value [4]	0.9678	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	0.9326	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Neuropathy peripheral	Number of subjects with events, n (%)	23 (3.8)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	589 (96.2)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.03 (0.48, 2.18)	
	p-value [3]	0.9447	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.02 (0.48, 2.16)	
	p-value [3]	0.9599	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.21 (0.58, 2.51)	
	p-value [4]	0.6148	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.22 (0.57, 2.61)	
	p-value [4]	0.6150	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.6050	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Paraesthesia	Number of subjects with events, n (%)	27 (4.4)	9 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	585 (95.6)	384 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (62.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.25 (0.58, 2.67)	
	p-value [3]	0.5705	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (0.58, 2.65)	
	p-value [3]	0.5803	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (0.73, 3.08)	
	p-value [4]	0.2753	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.53 (0.72, 3.25)	
	p-value [4]	0.2703	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2063	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Peripheral sensory neuropathy	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.0)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	600 (98.0)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.94 (0.33, 2.69)	
	p-value [3]	0.9153	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.95 (0.33, 2.71)	
	p-value [3]	0.9282	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.20 (0.43, 3.36)	
	p-value [4]	0.7288	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.21 (0.42, 3.47)	
	p-value [4]	0.7286	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.7219	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Sciatica	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	7 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	386 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.60 (0.23, 1.59)	
	p-value [3]	0.3009	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.60 (0.23, 1.58)	
	p-value [3]	0.2938	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.92 (0.34, 2.47)	
	p-value [4]	0.8675	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.91 (0.33, 2.51)	
	p-value [4]	0.8622	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.02, 0.01)	
	p-value [4]	0.7415	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Syncope	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.36, 3.70)	
	p-value [3]	0.8026	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.37, 3.75)	
	p-value [3]	0.7834	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.53 (0.48, 4.88)	
	p-value [4]	0.4746	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.54 (0.47, 4.99)	
	p-value [4]	0.4745	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.4368	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Taste disorder	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.0)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	600 (98.0)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.99 (0.37, 2.63)	
	p-value [3]	0.9787	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.99 (0.37, 2.64)	
	p-value [3]	0.9859	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.07 (0.40, 2.84)	
	p-value [4]	0.8996	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.06 (0.39, 2.90)	
	p-value [4]	0.9029	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	0.9301	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders, PT: Tremor	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (65.3, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.95 (0.29, 3.12)	
	p-value [3]	0.9365	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.96 (0.29, 3.13)	
	p-value [3]	0.9428	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.34 (0.41, 4.39)	
	p-value [4]	0.6318	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.34 (0.40, 4.47)	
	p-value [4]	0.6335	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.6156	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	158 (25.8)	88 (22.4)
	Number of censored subjects, n (%)	454 (74.2)	305 (77.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	18.4 (10.2, 41.7)	20.3 (16.4, 27.9)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.84 (0.65, 1.10)	
	p-value [3]	0.2015	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.84 (0.64, 1.09)	
	p-value [3]	0.1952	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.99 (0.79, 1.23)	
	p-value [4]	0.9079	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.97 (0.71, 1.33)	
	p-value [4]	0.8488	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.06, 0.05)	
	p-value [4]	0.8465	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Psychiatric disorders, PT: Anxiety	Number of subjects with events, n (%)	46 (7.5)	28 (7.1)
	Number of censored subjects, n (%)	566 (92.5)	365 (92.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.69 (0.43, 1.11)	
	p-value [3]	0.1269	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.70 (0.43, 1.12)	
	p-value [3]	0.1346	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.84 (0.54, 1.30)	
	p-value [4]	0.4334	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.82 (0.50, 1.35)	
	p-value [4]	0.4366	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.05, 0.02)	
	p-value [4]	0.4459	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Psychiatric disorders, PT: Depression	Number of subjects with events, n (%)	39 (6.4)	22 (5.6)
	Number of censored subjects, n (%)	573 (93.6)	371 (94.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.76 (0.45, 1.29)	
	p-value [3]	0.3047	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.76 (0.45, 1.28)	
	p-value [3]	0.2979	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.91 (0.55, 1.49)	
	p-value [4]	0.6983	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.89 (0.52, 1.55)	
	p-value [4]	0.6918	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.04, 0.02)	
	p-value [4]	0.6740	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Psychiatric disorders, PT: Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	82 (13.4)	43 (10.9)
	Number of censored subjects, n (%)	530 (86.6)	350 (89.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (74.4, NE)	NE (30.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.62, 1.32)	
	p-value [3]	0.6073	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.63, 1.32)	
	p-value [3]	0.6222	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.10 (0.77, 1.57)	
	p-value [4]	0.5857	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.11 (0.74, 1.67)	
	p-value [4]	0.6054	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.03, 0.05)	
	p-value [4]	0.5947	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	67 (10.9)	33 (8.4)
	Number of censored subjects, n (%)	545 (89.1)	360 (91.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (60.6, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.94 (0.62, 1.44)	
	p-value [3]	0.7848	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.94 (0.62, 1.45)	
	p-value [3]	0.7890	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.18 (0.79, 1.76)	
	p-value [4]	0.4269	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.20 (0.76, 1.87)	
	p-value [4]	0.4333	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.02, 0.05)	
	p-value [4]	0.4170	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Dysuria	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.47 (0.47, 4.58)	
	p-value [3]	0.4997	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.49 (0.48, 4.62)	
	p-value [3]	0.4890	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.74 (0.61, 4.97)	
	p-value [4]	0.3027	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.76 (0.60, 5.14)	
	p-value [4]	0.2999	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2119	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Pollakiuria	Number of subjects with events, n (%)	16 (2.6)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	596 (97.4)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.75 (0.57, 5.33)	
	p-value [3]	0.3196	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.76 (0.58, 5.36)	
	p-value [3]	0.3124	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.98 (0.70, 5.57)	
	p-value [4]	0.1946	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.02 (0.70, 5.78)	
	p-value [4]	0.1921	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.1212	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Number of subjects with events, n (%)	83 (13.6)	31 (7.9)
	Number of censored subjects, n (%)	529 (86.4)	362 (92.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (48.4, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.76, 1.74)	
	p-value [3]	0.5140	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.76, 1.75)	
	p-value [3]	0.4986	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.39 (0.95, 2.04)	
	p-value [4]	0.0919	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.48 (0.95, 2.30)	
	p-value [4]	0.0860	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (-0.00, 0.07)	
	p-value [4]	0.0738	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Reproductive system and breast disorders, PT: Breast pain	Number of subjects with events, n (%)	25 (4.1)	11 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	587 (95.9)	382 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (61.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.90 (0.44, 1.86)	
	p-value [3]	0.7844	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.92 (0.45, 1.89)	
	p-value [3]	0.8120	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.21 (0.60, 2.41)	
	p-value [4]	0.5956	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.22 (0.59, 2.52)	
	p-value [4]	0.5917	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.5785	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Reproductive system and breast disorders, PT: Vaginal haemorrhage	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.0)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	600 (98.0)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.34 (0.43, 4.18)	
	p-value [3]	0.6184	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (0.42, 4.17)	
	p-value [3]	0.6227	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.58 (0.49, 5.07)	
	p-value [4]	0.4443	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.59 (0.49, 5.19)	
	p-value [4]	0.4449	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.3881	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Reproductive system and breast disorders, PT: Vulvovaginal dryness	Number of subjects with events, n (%)	18 (2.9)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	594 (97.1)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.68 (0.78, 9.15)	
	p-value [3]	0.1024	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.68 (0.78, 9.14)	
	p-value [3]	0.1022	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.86 (0.92, 8.92)	
	p-value [4]	0.0701	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.93 (0.92, 9.29)	
	p-value [4]	0.0684	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0270	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	282 (46.1)	134 (34.1)
	Number of censored subjects, n (%)	330 (53.9)	259 (65.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	3.7 (2.5, 5.4)	6.8 (4.8, 9.3)
	Median (95% CI)	30.2 (18.9, 41.3)	57.2 (30.2, 78.9)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	78.9 (78.4, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.16 (0.94, 1.43)	
	p-value [3]	0.1689	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.94, 1.42)	
	p-value [3]	0.1804	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.22 (1.04, 1.42)	
	p-value [4]	0.0137	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.41 (1.07, 1.85)	
	p-value [4]	0.0143	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.08 (0.02, 0.14)	
	p-value [4]	0.0138	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	Number of subjects with events, n (%)	154 (25.2)	70 (17.8)
	Number of censored subjects, n (%)	458 (74.8)	323 (82.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	19.1 (15.4, 31.9)	27.5 (21.3, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (57.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.15 (0.86, 1.53)	
	p-value [3]	0.3420	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.86, 1.52)	
	p-value [3]	0.3612	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.31 (1.01, 1.68)	
	p-value [4]	0.0397	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.41 (1.02, 1.94)	
	p-value [4]	0.0379	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.00, 0.11)	
	p-value [4]	0.0330	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dysphonia	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (0.38, 4.04)	
	p-value [3]	0.7184	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.25 (0.38, 4.06)	
	p-value [3]	0.7121	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.46 (0.41, 5.29)	
	p-value [4]	0.5605	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.47 (0.40, 5.39)	
	p-value [4]	0.5599	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.4775	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	85 (13.9)	39 (9.9)
	Number of censored subjects, n (%)	527 (86.1)	354 (90.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	94.0 (54.6, NE)	NE (78.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.00 (0.68, 1.46)	
	p-value [3]	0.9819	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.99 (0.67, 1.45)	
	p-value [3]	0.9488	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.16 (0.81, 1.64)	
	p-value [4]	0.4170	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.19 (0.79, 1.80)	
	p-value [4]	0.4046	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.02, 0.06)	
	p-value [4]	0.3970	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea exertional	Number of subjects with events, n (%)	17 (2.8)	8 (2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	595 (97.2)	385 (98.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.96 (0.41, 2.23)	
	p-value [3]	0.9213	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.95 (0.41, 2.22)	
	p-value [3]	0.9149	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.07 (0.48, 2.40)	
	p-value [4]	0.8627	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.08 (0.47, 2.49)	
	p-value [4]	0.8584	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	0.8273	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Epistaxis	Number of subjects with events, n (%)	45 (7.4)	17 (4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	567 (92.6)	376 (95.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.26 (0.72, 2.21)	
	p-value [3]	0.4186	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.25 (0.71, 2.19)	
	p-value [3]	0.4329	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.37 (0.80, 2.35)	
	p-value [4]	0.2480	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.41 (0.79, 2.52)	
	p-value [4]	0.2435	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.2239	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Nasal congestion	Number of subjects with events, n (%)	24 (3.9)	9 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	588 (96.1)	384 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (96.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (96.2, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.13 (0.52, 2.45)	
	p-value [3]	0.7532	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.11 (0.51, 2.41)	
	p-value [3]	0.7909	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.40 (0.66, 2.99)	
	p-value [4]	0.3836	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.42 (0.65, 3.12)	
	p-value [4]	0.3832	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3578	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Nasal dryness	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	1 (0.3)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	392 (99.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.00 (0.64, 38.76)	
	p-value [3]	0.0874	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	5.02 (0.65, 38.96)	
	p-value [3]	0.0861	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.50 (0.71, 42.33)	
	p-value [4]	0.1016	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	5.61 (0.72, 43.77)	
	p-value [4]	0.0996	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (0.00, 0.02)	
	p-value [4]	0.0265	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain	Number of subjects with events, n (%)	59 (9.6)	11 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	553 (90.4)	382 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.75 (1.43, 5.27)	
	p-value [3]	0.0015	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.74 (1.43, 5.25)	
	p-value [3]	0.0016	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.04 (1.62, 5.70)	
	p-value [4]	0.0005	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.28 (1.70, 6.34)	
	p-value [4]	0.0004	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.03, 0.09)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pleural effusion	Number of subjects with events, n (%)	18 (2.9)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	594 (97.1)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.24 (0.94, 11.15)	
	p-value [3]	0.0491	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.21 (0.93, 11.03)	
	p-value [3]	0.0516	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.67 (1.08, 12.44)	
	p-value [4]	0.0368	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.75 (1.09, 12.88)	
	p-value [4]	0.0358	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0112	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Productive cough	Number of subjects with events, n (%)	28 (4.6)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	584 (95.4)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.33 (0.64, 2.78)	
	p-value [3]	0.4474	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.34 (0.64, 2.80)	
	p-value [3]	0.4352	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.16 (0.56, 2.38)	
	p-value [4]	0.6946	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.18 (0.55, 2.50)	
	p-value [4]	0.6748	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.1381	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pulmonary embolism	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.94 (0.32, 2.73)	
	p-value [3]	0.9045	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.93 (0.32, 2.72)	
	p-value [3]	0.8953	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.09 (0.40, 3.03)	
	p-value [4]	0.8618	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.10 (0.39, 3.11)	
	p-value [4]	0.8565	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.7194	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Rhinitis allergic	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.33, 2.50)	
	p-value [3]	0.8474	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.91 (0.33, 2.50)	
	p-value [3]	0.8485	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.13 (0.37, 3.44)	
	p-value [4]	0.8293	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.13 (0.37, 3.49)	
	p-value [4]	0.8317	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.8527	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Rhinorrhoea	Number of subjects with events, n (%)	23 (3.8)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	589 (96.2)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.39 (0.82, 6.92)	
	p-value [3]	0.0983	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.40 (0.83, 6.95)	
	p-value [3]	0.0966	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.88 (1.01, 8.21)	
	p-value [4]	0.0486	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.98 (1.02, 8.72)	
	p-value [4]	0.0465	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0183	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Upper-airway cough syndrome	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	2 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	391 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (57.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.14 (0.47, 9.70)	
	p-value [3]	0.3146	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.12 (0.47, 9.64)	
	p-value [3]	0.3181	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.75 (0.61, 12.30)	
	p-value [4]	0.1856	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.79 (0.61, 12.72)	
	p-value [4]	0.1838	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.02)	
	p-value [4]	0.1173	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	305 (49.8)	127 (32.3)
	Number of censored subjects, n (%)	307 (50.2)	266 (67.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	2.9 (2.3, 4.0)	5.7 (3.7, 9.4)
	Median (95% CI)	14.4 (10.7, 27.2)	74.6 (74.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (74.6, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.42 (1.15, 1.74)	
	p-value [3]	0.0011	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.41 (1.15, 1.74)	
	p-value [3]	0.0011	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.40 (1.19, 1.64)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.82 (1.38, 2.39)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.13 (0.07, 0.19)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Alopecia	Number of subjects with events, n (%)	170 (27.8)	47 (12.0)
	Number of censored subjects, n (%)	442 (72.2)	346 (88.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	10.1 (7.6, 12.7)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.97 (1.42, 2.73)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.97 (1.42, 2.72)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.04 (1.52, 2.74)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.47 (1.72, 3.54)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.13 (0.08, 0.18)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Dry skin	Number of subjects with events, n (%)	69 (11.3)	16 (4.1)
	Number of censored subjects, n (%)	543 (88.7)	377 (95.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	93.5 (88.8, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.91 (1.11, 3.31)	
	p-value [3]	0.0179	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.91 (1.11, 3.30)	
	p-value [3]	0.0182	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.14 (1.28, 3.58)	
	p-value [4]	0.0037	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.34 (1.34, 4.11)	
	p-value [4]	0.0029	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.06 (0.02, 0.09)	
	p-value [4]	0.0006	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Erythema	Number of subjects with events, n (%)	15 (2.5)	11 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	597 (97.5)	382 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.55 (0.25, 1.21)	
	p-value [3]	0.1334	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.55 (0.25, 1.21)	
	p-value [3]	0.1323	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.72 (0.34, 1.55)	
	p-value [4]	0.4002	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.71 (0.32, 1.58)	
	p-value [4]	0.4023	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.03, 0.01)	
	p-value [4]	0.4215	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Hyperhidrosis	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	1 (0.3)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	392 (99.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.63 (0.87, 50.70)	
	p-value [3]	0.0359	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	6.66 (0.87, 50.96)	
	p-value [3]	0.0352	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.23 (0.94, 28.98)	
	p-value [4]	0.0581	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	5.33 (0.95, 29.83)	
	p-value [4]	0.0567	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.0057	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Nail disorder	Number of subjects with events, n (%)	15 (2.5)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	597 (97.5)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.14 (0.62, 7.40)	
	p-value [3]	0.2180	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.14 (0.62, 7.39)	
	p-value [3]	0.2186	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.50 (0.73, 8.55)	
	p-value [4]	0.1440	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.55 (0.73, 8.91)	
	p-value [4]	0.1418	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0892	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Night sweats	Number of subjects with events, n (%)	16 (2.6)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	596 (97.4)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.63 (0.59, 4.48)	
	p-value [3]	0.3395	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.63 (0.59, 4.50)	
	p-value [3]	0.3360	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.80 (0.66, 4.88)	
	p-value [4]	0.2502	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.82 (0.66, 5.04)	
	p-value [4]	0.2487	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2126	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	10.52 (0.62, 178.77)	
	p-value [4]	0.1034	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	10.75 (0.63, 184.36)	
	p-value [4]	0.1014	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (0.00, 0.02)	
	p-value [4]	0.0035	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Pruritus	Number of subjects with events, n (%)	56 (9.2)	18 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	556 (90.8)	375 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.59 (0.93, 2.73)	
	p-value [3]	0.0881	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.60 (0.93, 2.73)	
	p-value [3]	0.0864	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.79 (1.05, 3.08)	
	p-value [4]	0.0336	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.87 (1.06, 3.31)	
	p-value [4]	0.0318	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.01, 0.07)	
	p-value [4]	0.0133	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Rash	Number of subjects with events, n (%)	87 (14.2)	33 (8.4)
	Number of censored subjects, n (%)	525 (85.8)	360 (91.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (66.0, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.90, 2.02)	
	p-value [3]	0.1500	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.35 (0.90, 2.03)	
	p-value [3]	0.1441	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.51 (1.03, 2.21)	
	p-value [4]	0.0359	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.59 (1.03, 2.45)	
	p-value [4]	0.0347	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.01, 0.08)	
	p-value [4]	0.0250	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Rash maculo-papular	Number of subjects with events, n (%)	15 (2.5)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	597 (97.5)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (61.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.27 (0.48, 3.36)	
	p-value [3]	0.6278	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.25 (0.47, 3.30)	
	p-value [3]	0.6567	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.61 (0.62, 4.23)	
	p-value [4]	0.3293	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.63 (0.61, 4.35)	
	p-value [4]	0.3280	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2875	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Skin lesion	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.1)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	599 (97.9)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.28 (0.42, 3.95)	
	p-value [3]	0.6645	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.27 (0.41, 3.91)	
	p-value [3]	0.6796	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.63 (0.54, 4.93)	
	p-value [4]	0.3909	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.64 (0.53, 5.10)	
	p-value [4]	0.3896	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.02)	
	p-value [4]	0.3553	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	166 (27.1)	106 (27.0)
	Number of censored subjects, n (%)	446 (72.9)	287 (73.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	17.6 (11.1, 27.1)	14.9 (4.8, 22.7)
	Median (95% CI)	NE (87.1, NE)	80.4 (55.1, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	80.9 (80.4, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.68 (0.53, 0.87)	
	p-value [3]	0.0021	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.67 (0.52, 0.86)	
	p-value [3]	0.0015	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.84 (0.69, 1.02)	
	p-value [4]	0.0783	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.76 (0.56, 1.04)	
	p-value [4]	0.0820	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.05 (-0.10, 0.01)	
	p-value [4]	0.0838	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Vascular disorders, PT: Hot flush	Number of subjects with events, n (%)	103 (16.8)	72 (18.3)
	Number of censored subjects, n (%)	509 (83.2)	321 (81.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (38.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.64 (0.47, 0.87)	
	p-value [3]	0.0036	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.63 (0.47, 0.86)	
	p-value [3]	0.0030	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.73 (0.57, 0.95)	
	p-value [4]	0.0172	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.66 (0.46, 0.94)	
	p-value [4]	0.0203	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.05 (-0.10, -0.01)	
	p-value [4]	0.0233	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	50 (8.2)	30 (7.6)
	Number of censored subjects, n (%)	562 (91.8)	363 (92.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (87.1, NE)	83.2 (57.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (83.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.73 (0.46, 1.16)	
	p-value [3]	0.1850	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.73 (0.46, 1.15)	
	p-value [3]	0.1738	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.94 (0.61, 1.45)	
	p-value [4]	0.7719	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.94 (0.58, 1.51)	
	p-value [4]	0.7824	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.00 (-0.04, 0.03)	
	p-value [4]	0.7869	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Vascular disorders, PT: Lymphoedema	Number of subjects with events, n (%)	12 (2.0)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	600 (98.0)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.81 (0.30, 2.19)	
	p-value [3]	0.6834	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.81 (0.30, 2.19)	
	p-value [3]	0.6788	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.07 (0.40, 2.84)	
	p-value [4]	0.8996	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.06 (0.39, 2.90)	
	p-value [4]	0.9029	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	0.9301	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	15 (2.5)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	597 (97.5)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	7.35 (0.89, 60.70)	
	p-value [4]	0.0641	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	7.50 (0.90, 62.47)	
	p-value [4]	0.0624	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.0003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	17 (2.8)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	595 (97.2)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (80.2, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.06 (0.60, 7.11)	
	p-value [3]	0.2435	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.05 (0.60, 7.06)	
	p-value [3]	0.2449	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.75 (0.73, 10.35)	
	p-value [4]	0.1345	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.80 (0.73, 10.69)	
	p-value [4]	0.1318	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0342	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	17 (2.8)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	595 (97.2)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.17 (0.63, 7.43)	
	p-value [3]	0.2062	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.18 (0.64, 7.46)	
	p-value [3]	0.2038	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.83 (0.84, 9.57)	
	p-value [4]	0.0934	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.91 (0.84, 10.02)	
	p-value [4]	0.0912	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0456	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	24 (3.9)	4 (1.0)
	Number of censored subjects, n (%)	588 (96.1)	389 (99.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (94.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.76 (0.94, 8.10)	
	p-value [3]	0.0538	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.79 (0.95, 8.18)	
	p-value [3]	0.0515	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.49 (1.22, 10.01)	
	p-value [4]	0.0199	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.60 (1.23, 10.49)	
	p-value [4]	0.0190	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.03 (0.01, 0.05)	
	p-value [4]	0.0047	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	36 (5.9)	17 (4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	576 (94.1)	376 (95.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	85.7 (78.4, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.9, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.87 (0.48, 1.59)	
	p-value [3]	0.6597	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.88 (0.48, 1.59)	
	p-value [3]	0.6685	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.21 (0.68, 2.15)	
	p-value [4]	0.5177	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.22 (0.66, 2.24)	
	p-value [4]	0.5217	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.02, 0.04)	
	p-value [4]	0.5006	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	19 (3.1)	6 (1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	593 (96.9)	387 (98.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (72.7, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.40 (0.55, 3.59)	
	p-value [3]	0.4774	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.39 (0.54, 3.55)	
	p-value [3]	0.4897	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.92 (0.77, 4.80)	
	p-value [4]	0.1623	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.95 (0.77, 4.96)	
	p-value [4]	0.1609	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.1278	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	15 (2.5)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	597 (97.5)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.37 (0.49, 3.83)	
	p-value [3]	0.5438	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.39 (0.50, 3.89)	
	p-value [3]	0.5271	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.33 (0.49, 3.61)	
	p-value [4]	0.5716	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.35 (0.49, 3.73)	
	p-value [4]	0.5629	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2214	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	7 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	386 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.30, 1.90)	
	p-value [3]	0.5471	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.75 (0.30, 1.90)	
	p-value [3]	0.5460	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.08 (0.44, 2.65)	
	p-value [4]	0.8732	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.08 (0.43, 2.72)	
	p-value [4]	0.8734	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.02)	
	p-value [4]	0.8720	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	18 (2.9)	9 (2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	594 (97.1)	384 (97.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (78.9, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.01 (0.44, 2.28)	
	p-value [3]	0.9892	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.02 (0.45, 2.31)	
	p-value [3]	0.9687	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.05 (0.47, 2.35)	
	p-value [4]	0.9005	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.06 (0.46, 2.43)	
	p-value [4]	0.8875	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.00 (-0.02, 0.03)	
	p-value [4]	0.6769	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	351 (57.4)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	261 (42.6)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.8 (0.6, 0.9)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	11.1 (6.5, 16.8)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (56.3, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	28.77 (15.33, 53.99)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	28.78 (15.34, 54.00)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	21.12 (11.41, 39.09)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	48.68 (25.43, 93.19)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.53 (0.48, 0.57)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	38 (6.2)	7 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	574 (93.8)	386 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.66 (1.18, 6.02)	
	p-value [3]	0.0148	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.67 (1.18, 6.03)	
	p-value [3]	0.0146	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.23 (1.43, 7.30)	
	p-value [4]	0.0048	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.37 (1.46, 7.78)	
	p-value [4]	0.0043	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.02, 0.06)	
	p-value [4]	0.0004	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Febrile neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	9.84 (1.29, 74.98)	
	p-value [4]	0.0274	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	10.07 (1.31, 77.39)	
	p-value [4]	0.0265	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.0002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	93 (15.2)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	519 (84.8)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (66.7, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	53.55 (7.45, 384.66)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	62.19 (8.58, 450.86)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.15 (0.12, 0.18)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	324 (52.9)	2 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	288 (47.1)	391 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	0.9 (0.7, 1.0)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	16.6 (9.7, 23.1)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	128.31 (31.94, 515.45)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	127.82 (31.88, 512.47)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	74.74 (21.70, 257.50)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	165.83 (47.27, 581.77)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.50 (0.46, 0.55)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytopenia	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	7.32 (0.94, 57.16)	
	p-value [4]	0.0575	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	7.45 (0.95, 58.60)	
	p-value [4]	0.0565	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.0017	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	17 (2.8)	2 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	595 (97.2)	391 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.10 (0.71, 13.51)	
	p-value [3]	0.1119	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.12 (0.72, 13.58)	
	p-value [3]	0.1096	
	Relative Risk (95% CI) [4]	4.25 (0.99, 18.23)	
	p-value [4]	0.0515	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	4.38 (1.00, 19.13)	
	p-value [4]	0.0496	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0120	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	10 (1.6)	1 (0.3)
	Number of censored subjects, n (%)	602 (98.4)	392 (99.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (92.9, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.07 (0.38, 24.55)	
	p-value [3]	0.2657	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.18 (0.40, 25.25)	
	p-value [3]	0.2478	
	Relative Risk (95% CI) [4]	5.00 (0.64, 38.81)	
	p-value [4]	0.1237	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	5.09 (0.65, 40.03)	
	p-value [4]	0.1218	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (0.00, 0.02)	
	p-value [4]	0.0408	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	39 (6.4)	15 (3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	573 (93.6)	378 (96.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (64.5, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.60, 1.99)	
	p-value [3]	0.7736	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.09 (0.60, 2.00)	
	p-value [3]	0.7709	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.40 (0.78, 2.50)	
	p-value [4]	0.2563	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.43 (0.77, 2.65)	
	p-value [4]	0.2536	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2338	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	59 (9.6)	8 (2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	553 (90.4)	385 (98.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (94.2, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.56 (1.69, 7.51)	
	p-value [3]	0.0004	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.58 (1.70, 7.55)	
	p-value [3]	0.0004	
	Relative Risk (95% CI) [4]	4.26 (2.05, 8.83)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	4.62 (2.17, 9.81)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.07 (0.04, 0.10)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	13 (2.1)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	599 (97.9)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	6.75 (0.81, 55.91)	
	p-value [4]	0.0769	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	6.87 (0.82, 57.39)	
	p-value [4]	0.0752	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.0007	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.81 (0.51, 6.38)	
	p-value [3]	0.3504	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.82 (0.52, 6.41)	
	p-value [3]	0.3466	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.27 (0.71, 7.23)	
	p-value [4]	0.1667	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.30 (0.71, 7.48)	
	p-value [4]	0.1650	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.1047	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	47 (7.7)	18 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	565 (92.3)	375 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (79.8, NE)	NE (85.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.68, 2.06)	
	p-value [3]	0.5483	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.18 (0.68, 2.05)	
	p-value [3]	0.5580	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.51 (0.86, 2.63)	
	p-value [4]	0.1515	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.54 (0.85, 2.78)	
	p-value [4]	0.1506	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (-0.00, 0.05)	
	p-value [4]	0.1027	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	15 (2.5)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	597 (97.5)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.41 (0.50, 3.93)	
	p-value [3]	0.5140	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.38 (0.50, 3.87)	
	p-value [3]	0.5324	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.83 (0.66, 5.09)	
	p-value [4]	0.2487	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.85 (0.65, 5.24)	
	p-value [4]	0.2475	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.2024	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	237 (38.7)	20 (5.1)
	Number of censored subjects, n (%)	375 (61.3)	373 (94.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	1.0 (0.9, 3.2)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	81.3 (45.1, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.50 (7.24, 18.25)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	11.55 (7.28, 18.34)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	8.71 (5.64, 13.44)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	17.46 (10.61, 28.73)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.37 (0.33, 0.41)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	22 (3.6)	1 (0.3)
	Number of censored subjects, n (%)	590 (96.4)	392 (99.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	13.18 (1.76, 98.70)	
	p-value [3]	0.0012	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	13.10 (1.75, 98.04)	
	p-value [3]	0.0013	
	Relative Risk (95% CI) [4]	9.98 (1.88, 52.81)	
	p-value [4]	0.0068	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	10.39 (1.94, 55.74)	
	p-value [4]	0.0063	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.04 (0.02, 0.05)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	19 (3.1)	5 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	593 (96.9)	388 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.22 (0.82, 6.04)	
	p-value [3]	0.1097	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.20 (0.81, 5.98)	
	p-value [3]	0.1133	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.53 (0.92, 6.90)	
	p-value [4]	0.0708	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.58 (0.93, 7.19)	
	p-value [4]	0.0692	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.04)	
	p-value [4]	0.0323	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	168 (27.5)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	444 (72.5)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	17.8 (2.5, 31.4)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	53.79 (17.13, 168.90)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	53.99 (17.19, 169.52)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	43.28 (13.95, 134.30)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	75.24 (23.65, 239.37)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.30 (0.26, 0.34)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	1 (0.3)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	392 (99.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	8.86 (1.13, 69.14)	
	p-value [3]	0.0123	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	8.89 (1.14, 69.41)	
	p-value [3]	0.0120	
	Relative Risk (95% CI) [4]	6.09 (1.11, 33.38)	
	p-value [4]	0.0374	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	6.28 (1.13, 34.89)	
	p-value [4]	0.0358	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.0018	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	93 (15.2)	1 (0.3)
	Number of censored subjects, n (%)	519 (84.8)	392 (99.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (71.7, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	70.80 (9.85, 508.78)	
	p-value [3]	<.0001	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	71.35 (9.93, 512.74)	
	p-value [3]	<.0001	
	Relative Risk (95% CI) [4]	46.34 (9.28, 231.37)	
	p-value [4]	<.0001	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	58.72 (11.58, 297.66)	
	p-value [4]	<.0001	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.16 (0.13, 0.19)	
	p-value [4]	<.0001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	31 (5.1)	14 (3.6)
	Number of censored subjects, n (%)	581 (94.9)	379 (96.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.60, 2.18)	
	p-value [3]	0.6899	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.14 (0.60, 2.19)	
	p-value [3]	0.6846	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.41 (0.75, 2.64)	
	p-value [4]	0.2856	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.43 (0.74, 2.75)	
	p-value [4]	0.2844	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.04)	
	p-value [4]	0.2640	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	28 (4.6)	13 (3.3)
	Number of censored subjects, n (%)	584 (95.4)	380 (96.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (71.6, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.97 (0.49, 1.90)	
	p-value [3]	0.9199	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.97 (0.49, 1.91)	
	p-value [3]	0.9319	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.27 (0.65, 2.49)	
	p-value [4]	0.4793	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.28 (0.64, 2.58)	
	p-value [4]	0.4804	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.4450	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Number of subjects with events, n (%)	11 (1.8)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	601 (98.2)	393 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	NE	
	p-value [3]		
	Relative Risk (95% CI) [4]	7.10 (0.89, 56.37)	
	p-value [4]	0.0636	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	7.22 (0.90, 57.79)	
	p-value [4]	0.0625	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.0013	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	2 (0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	391 (99.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.29 (0.73, 14.70)	
	p-value [3]	0.1004	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	3.35 (0.75, 15.01)	
	p-value [3]	0.0941	
	Relative Risk (95% CI) [4]	3.19 (0.83, 12.28)	
	p-value [4]	0.0914	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	3.25 (0.83, 12.68)	
	p-value [4]	0.0895	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.02 (0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0145	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	20 (3.3)	13 (3.3)
	Number of censored subjects, n (%)	592 (96.7)	380 (96.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.63 (0.31, 1.29)	
	p-value [3]	0.2054	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.63 (0.31, 1.29)	
	p-value [3]	0.2026	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.81 (0.41, 1.61)	
	p-value [4]	0.5508	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.81 (0.39, 1.66)	
	p-value [4]	0.5619	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.03, 0.02)	
	p-value [4]	0.6342	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	14 (2.3)	3 (0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	598 (97.7)	390 (99.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.99 (0.56, 7.06)	
	p-value [3]	0.2767	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	2.02 (0.57, 7.19)	
	p-value [3]	0.2660	
	Relative Risk (95% CI) [4]	2.35 (0.44, 12.64)	
	p-value [4]	0.3190	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	2.38 (0.44, 12.94)	
	p-value [4]	0.3145	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.00, 0.03)	
	p-value [4]	0.0731	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	25 (4.1)	10 (2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	587 (95.9)	383 (97.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (0.59, 2.61)	
	p-value [3]	0.5707	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.24 (0.59, 2.62)	
	p-value [3]	0.5660	
	Relative Risk (95% CI) [4]	1.32 (0.64, 2.73)	
	p-value [4]	0.4482	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	1.35 (0.63, 2.86)	
	p-value [4]	0.4383	
	Risk Difference (95% CI) [4]	0.01 (-0.01, 0.03)	
	p-value [4]	0.3184	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	29 (4.7)	18 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	583 (95.3)	375 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.68 (0.37, 1.24)	
	p-value [3]	0.2068	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.68 (0.37, 1.24)	
	p-value [3]	0.2075	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.89 (0.50, 1.60)	
	p-value [4]	0.7036	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.88 (0.47, 1.64)	
	p-value [4]	0.6951	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.03, 0.02)	
	p-value [4]	0.6822	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set

		Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	25 (4.1)	18 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	587 (95.9)	375 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
	25%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.61 (0.33, 1.12)	
	p-value [3]	0.1093	
	Stratified analysis by Study		
	Hazard Ratio (95% CI) [2]	0.61 (0.33, 1.12)	
	p-value [3]	0.1086	
	Relative Risk (95% CI) [4]	0.77 (0.42, 1.41)	
	p-value [4]	0.4011	
	Odds Ratio (95% CI) [4]	0.76 (0.40, 1.43)	
	p-value [4]	0.3970	
	Risk Difference (95% CI) [4]	-0.01 (-0.04, 0.01)	
	p-value [4]	0.3970	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612) n (%)	Placebo + Letrozole (N=393) n (%)
Subjects with events	74 (12.1)	17 (4.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (1.1)	4 (1.0)
Gastric cancer	1 (0.2)	1 (0.3)
Papillary thyroid cancer	1 (0.2)	1 (0.3)
Acute leukaemia	0	1 (0.3)
Cervix carcinoma	0	1 (0.3)
Malignant melanoma	2 (0.3)	0
Acute myeloid leukaemia	1 (0.2)	0
Bladder cancer	1 (0.2)	0
Ovarian cancer stage II	1 (0.2)	0
Blood and lymphatic system disorders	12 (2.0)	0
Neutropenia	9 (1.5)	0
Anaemia	3 (0.5)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (1.5)	2 (0.5)
Pulmonary embolism	3 (0.5)	1 (0.3)
Dysphonia	1 (0.2)	0
Pulmonary fibrosis	1 (0.2)	0
Dyspnoea	1 (0.2)	0
Pleural effusion	1 (0.2)	0
Pneumonitis	1 (0.2)	0
Respiratory failure	1 (0.2)	0
Tracheomalacia	0	1 (0.3)
Investigations	9 (1.5)	1 (0.3)
Alanine aminotransferase increased	3 (0.5)	0
Aspartate aminotransferase increased	3 (0.5)	0
Blood creatinine increased	1 (0.2)	0
Neutrophil count decreased	2 (0.3)	0
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.2)	0
Platelet count decreased	0	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	8 (1.3)	1 (0.3)
Fatigue	3 (0.5)	1 (0.3)
Disease progression	2 (0.3)	0
Death	1 (0.2)	0
General physical health deterioration	1 (0.2)	0
Sudden death	1 (0.2)	0
Infections and infestations	3 (0.5)	5 (1.3)
Lower respiratory tract infection	1 (0.2)	1 (0.3)
Endocarditis	0	1 (0.3)
Aspergillus infection	1 (0.2)	0
Bronchiolitis	1 (0.2)	0
COVID-19	0	1 (0.3)
Pneumonia	0	1 (0.3)
Spontaneous bacterial peritonitis	0	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	4 (0.7)	0
Diarrhoea	3 (0.5)	0
Abdominal pain upper	1 (0.2)	0
Cardiac disorders	5 (0.8)	1 (0.3)
Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0
Cardiac arrest	0	1 (0.3)
Cardiogenic shock	1 (0.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612) n (%)	Placebo + Letrozole (N=393) n (%)
Cardiovascular insufficiency	1 (0.2)	0
Myocardial infarction	1 (0.2)	0
Pericardial effusion	1 (0.2)	0
Renal and urinary disorders	4 (0.7)	0
Acute kidney injury	2 (0.3)	0
Renal impairment	2 (0.3)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (0.3)	0
Arthralgia	1 (0.2)	0
Myalgia	1 (0.2)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (0.7)	0
Rash	2 (0.3)	0
Dermatitis	1 (0.2)	0
Rash maculo-papular	1 (0.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2)	1 (0.3)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.2)	0
Spinal fracture	0	1 (0.3)
Nervous system disorders	2 (0.3)	0
Cerebral haemorrhage	1 (0.2)	0
Neuropathy peripheral	1 (0.2)	0
Vascular disorders	2 (0.3)	0
Giant cell arteritis	1 (0.2)	0
Hypertension	1 (0.2)	0
Endocrine disorders	0	1 (0.3)
Hypercalcaemia of malignancy	0	1 (0.3)
Eye disorders	1 (0.2)	0
Blindness	1 (0.2)	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.3)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.3)
Psychiatric disorders	0	1 (0.3)
Depression	0	1 (0.3)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.2)	0
Female genital tract fistula	1 (0.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612) n (%)	Placebo + Letrozole (N=393) n (%)
Subjects with events	50 (8.2)	15 (3.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (1.1)	4 (1.0)
Gastric cancer	1 (0.2)	1 (0.3)
Papillary thyroid cancer	1 (0.2)	1 (0.3)
Acute leukaemia	0	1 (0.3)
Cervix carcinoma	0	1 (0.3)
Malignant melanoma	2 (0.3)	0
Acute myeloid leukaemia	1 (0.2)	0
Bladder cancer	1 (0.2)	0
Ovarian cancer stage II	1 (0.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (1.5)	1 (0.3)
Pulmonary embolism	3 (0.5)	1 (0.3)
Dysphonia	1 (0.2)	0
Pulmonary fibrosis	1 (0.2)	0
Dyspnoea	1 (0.2)	0
Pleural effusion	1 (0.2)	0
Pneumonitis	1 (0.2)	0
Respiratory failure	1 (0.2)	0
General disorders and administration site conditions	7 (1.1)	1 (0.3)
Fatigue	2 (0.3)	1 (0.3)
Disease progression	2 (0.3)	0
Death	1 (0.2)	0
General physical health deterioration	1 (0.2)	0
Sudden death	1 (0.2)	0
Infections and infestations	2 (0.3)	4 (1.0)
Lower respiratory tract infection	1 (0.2)	1 (0.3)
Endocarditis	0	1 (0.3)
Aspergillus infection	1 (0.2)	0
COVID-19	0	1 (0.3)
Spontaneous bacterial peritonitis	0	1 (0.3)
Cardiac disorders	5 (0.8)	1 (0.3)
Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0
Cardiac arrest	0	1 (0.3)
Cardiogenic shock	1 (0.2)	0
Cardiovascular insufficiency	1 (0.2)	0
Myocardial infarction	1 (0.2)	0
Pericardial effusion	1 (0.2)	0
Gastrointestinal disorders	3 (0.5)	0
Diarrhoea	2 (0.3)	0
Abdominal pain upper	1 (0.2)	0
Investigations	3 (0.5)	1 (0.3)
Alanine aminotransferase increased	2 (0.3)	0
Blood creatinine increased	1 (0.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.2)	0
Platelet count decreased	0	1 (0.3)
Blood and lymphatic system disorders	4 (0.7)	0
Neutropenia	3 (0.5)	0
Anaemia	1 (0.2)	0
Nervous system disorders	3 (0.5)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612) n (%)	Placebo + Letrozole (N=393) n (%)
Cerebral haemorrhage	1 (0.2)	0
Cerebrovascular accident	1 (0.2)	0
Neuropathy peripheral	1 (0.2)	0
Renal and urinary disorders	2 (0.3)	0
Acute kidney injury	1 (0.2)	0
Renal impairment	1 (0.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2)	1 (0.3)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.2)	0
Spinal fracture	0	1 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.2)	0
Arthralgia	1 (0.2)	0
Vascular disorders	2 (0.3)	0
Giant cell arteritis	1 (0.2)	0
Hypertension	1 (0.2)	0
Endocrine disorders	0	1 (0.3)
Hypercalcaemia of malignancy	0	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.3)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.3)
Psychiatric disorders	0	1 (0.3)
Depression	0	1 (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.2)	0
Rash	1 (0.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612) n (%)	Placebo + Letrozole (N=393) n (%)
Subjects with events	49 (8.0)	15 (3.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (1.1)	4 (1.0)
Gastric cancer	1 (0.2)	1 (0.3)
Papillary thyroid cancer	1 (0.2)	1 (0.3)
Acute leukaemia	0	1 (0.3)
Cervix carcinoma	0	1 (0.3)
Malignant melanoma	2 (0.3)	0
Acute myeloid leukaemia	1 (0.2)	0
Bladder cancer	1 (0.2)	0
Ovarian cancer stage II	1 (0.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (1.5)	1 (0.3)
Pulmonary embolism	3 (0.5)	1 (0.3)
Dysphonia	1 (0.2)	0
Pulmonary fibrosis	1 (0.2)	0
Dyspnoea	1 (0.2)	0
Pleural effusion	1 (0.2)	0
Pneumonitis	1 (0.2)	0
Respiratory failure	1 (0.2)	0
General disorders and administration site conditions	7 (1.1)	1 (0.3)
Fatigue	2 (0.3)	1 (0.3)
Disease progression	2 (0.3)	0
Death	1 (0.2)	0
General physical health deterioration	1 (0.2)	0
Sudden death	1 (0.2)	0
Infections and infestations	2 (0.3)	4 (1.0)
Lower respiratory tract infection	1 (0.2)	1 (0.3)
Endocarditis	0	1 (0.3)
Aspergillus infection	1 (0.2)	0
COVID-19	0	1 (0.3)
Spontaneous bacterial peritonitis	0	1 (0.3)
Cardiac disorders	5 (0.8)	1 (0.3)
Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0
Cardiac arrest	0	1 (0.3)
Cardiogenic shock	1 (0.2)	0
Cardiovascular insufficiency	1 (0.2)	0
Myocardial infarction	1 (0.2)	0
Pericardial effusion	1 (0.2)	0
Gastrointestinal disorders	3 (0.5)	0
Diarrhoea	2 (0.3)	0
Abdominal pain upper	1 (0.2)	0
Investigations	3 (0.5)	1 (0.3)
Alanine aminotransferase increased	2 (0.3)	0
Blood creatinine increased	1 (0.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.2)	0
Platelet count decreased	0	1 (0.3)
Blood and lymphatic system disorders	4 (0.7)	0
Neutropenia	3 (0.5)	0
Anaemia	1 (0.2)	0
Renal and urinary disorders	2 (0.3)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

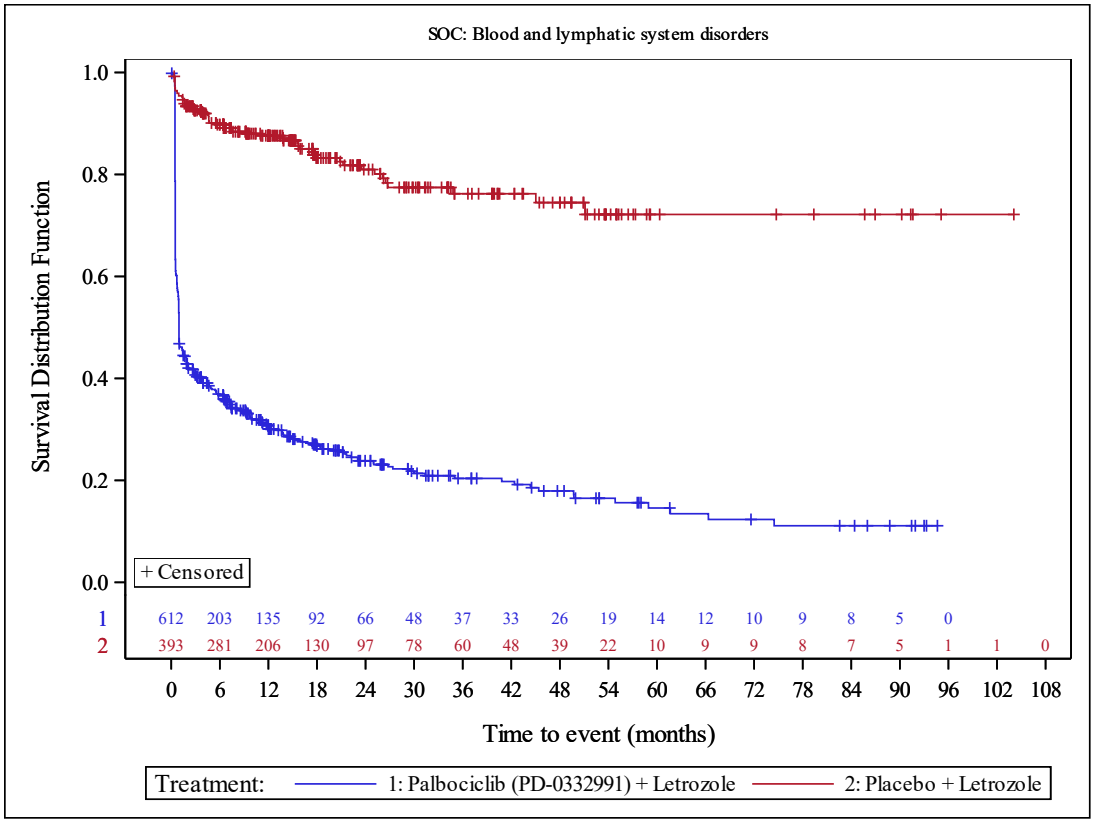
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Incidence of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612) n (%)	Placebo + Letrozole (N=393) n (%)
Acute kidney injury	1 (0.2)	0
Renal impairment	1 (0.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2)	1 (0.3)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.2)	0
Spinal fracture	0	1 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.2)	0
Arthralgia	1 (0.2)	0
Nervous system disorders	2 (0.3)	0
Cerebral haemorrhage	1 (0.2)	0
Neuropathy peripheral	1 (0.2)	0
Vascular disorders	2 (0.3)	0
Giant cell arteritis	1 (0.2)	0
Hypertension	1 (0.2)	0
Endocrine disorders	0	1 (0.3)
Hypercalcaemia of malignancy	0	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.3)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.3)
Psychiatric disorders	0	1 (0.3)
Depression	0	1 (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.2)	0
Rash	1 (0.2)	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

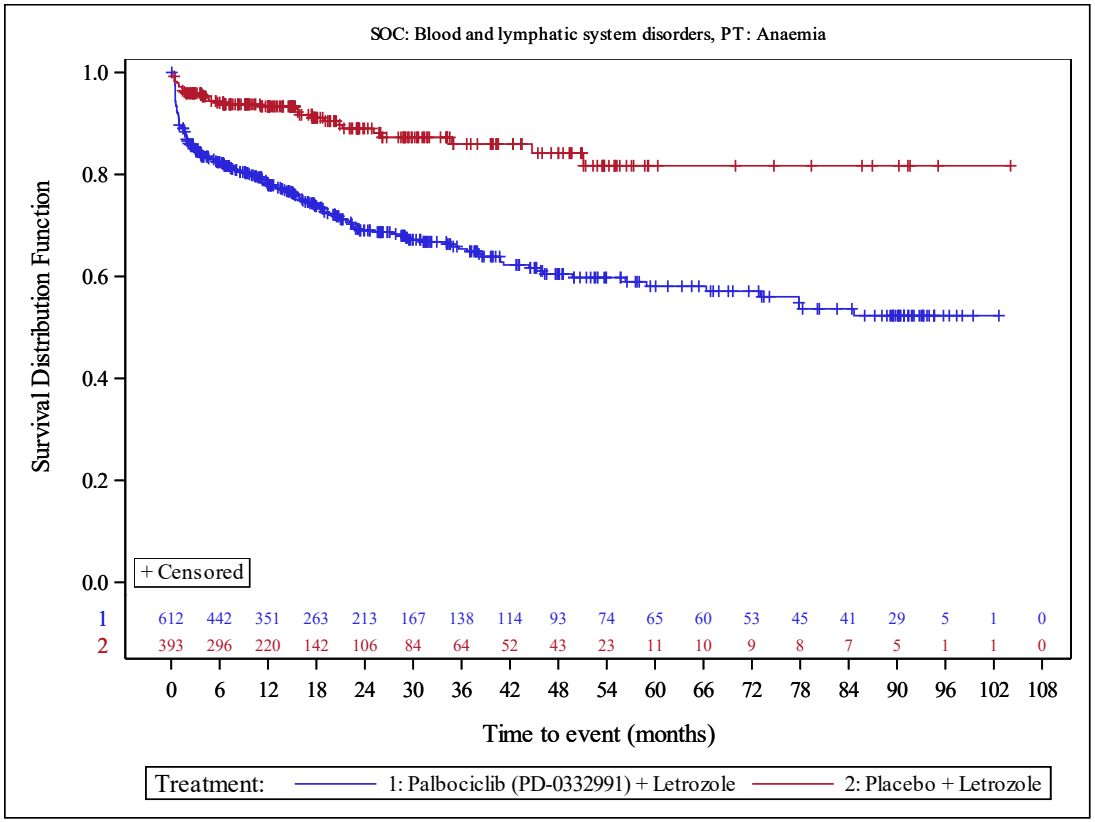
Anhang 4-G 2.9.18: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



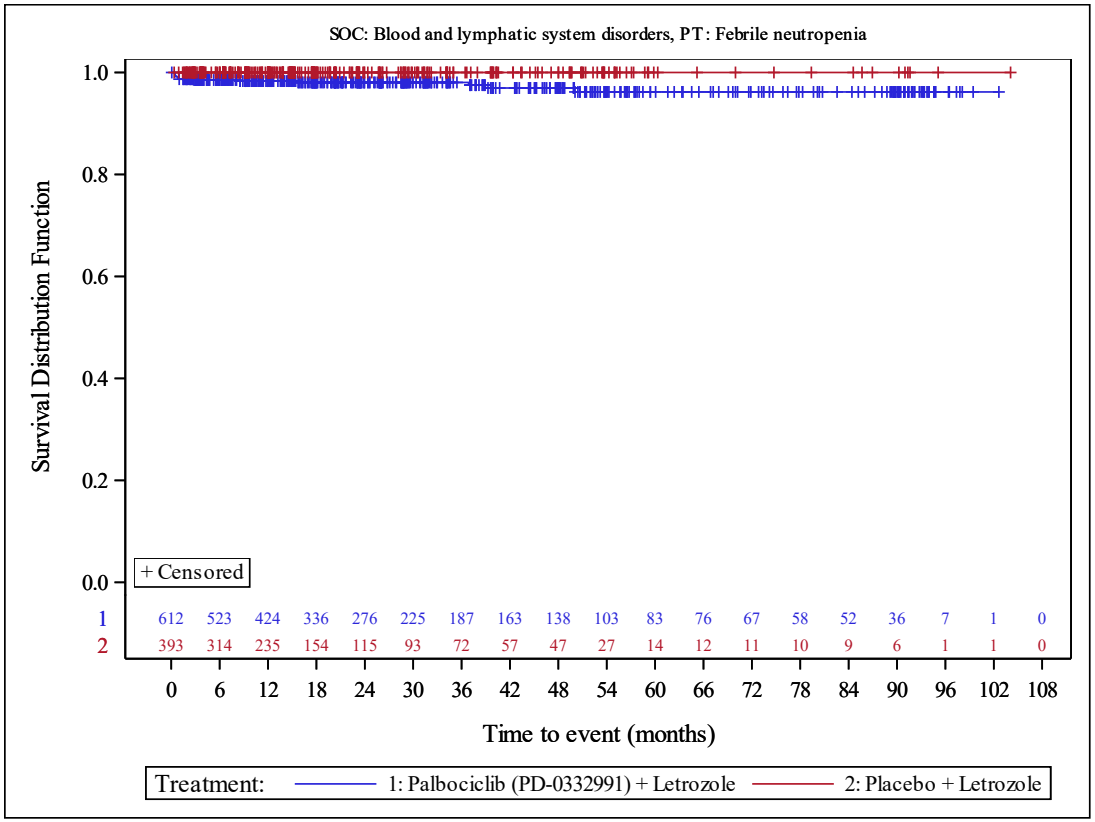
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



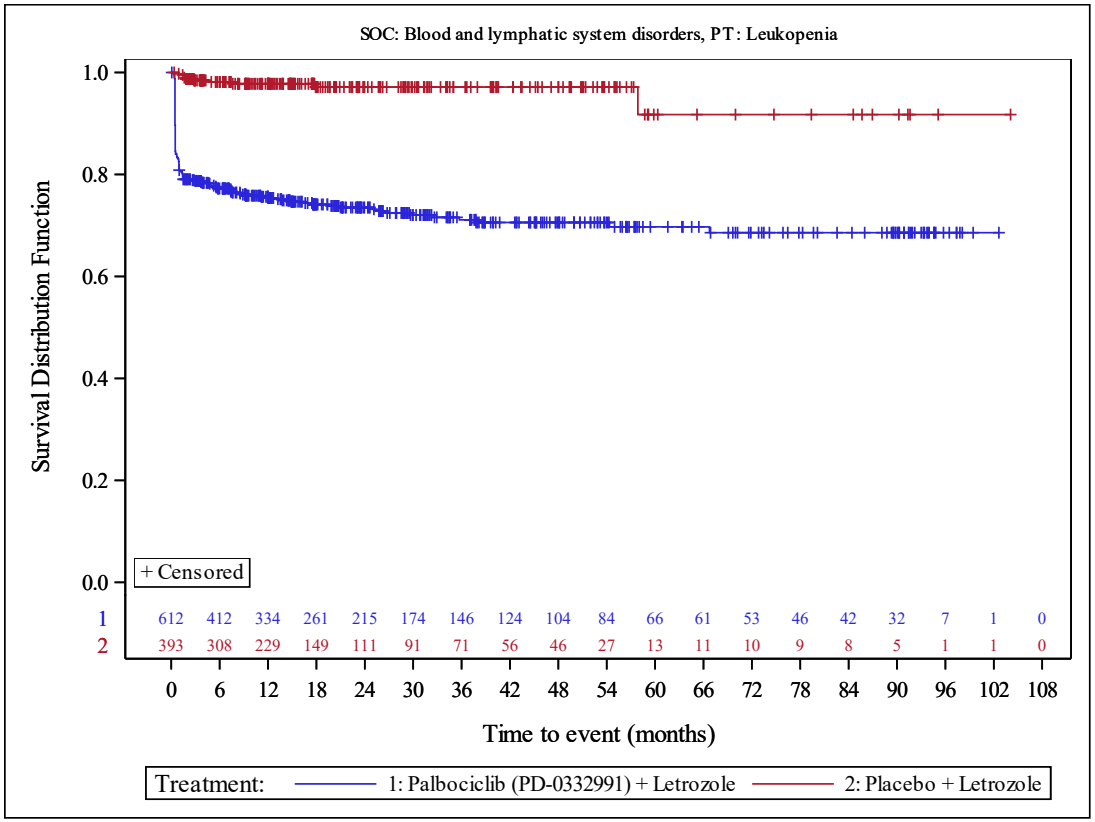
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



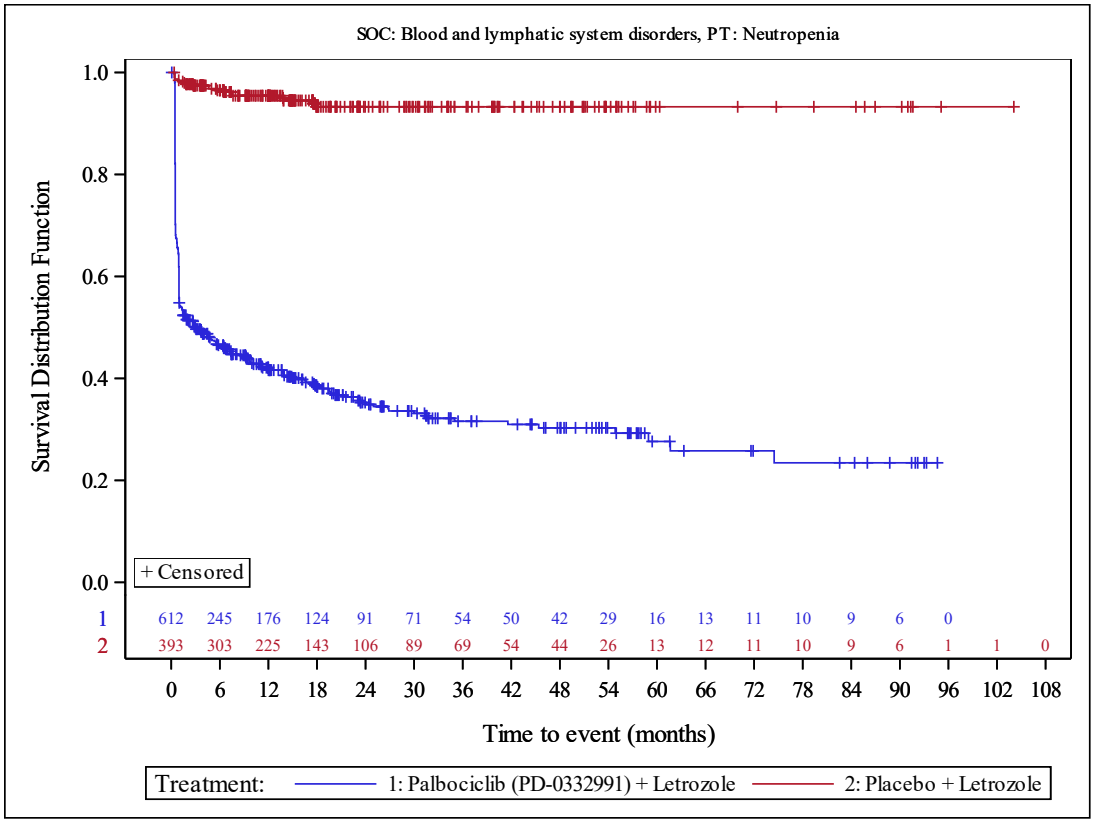
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



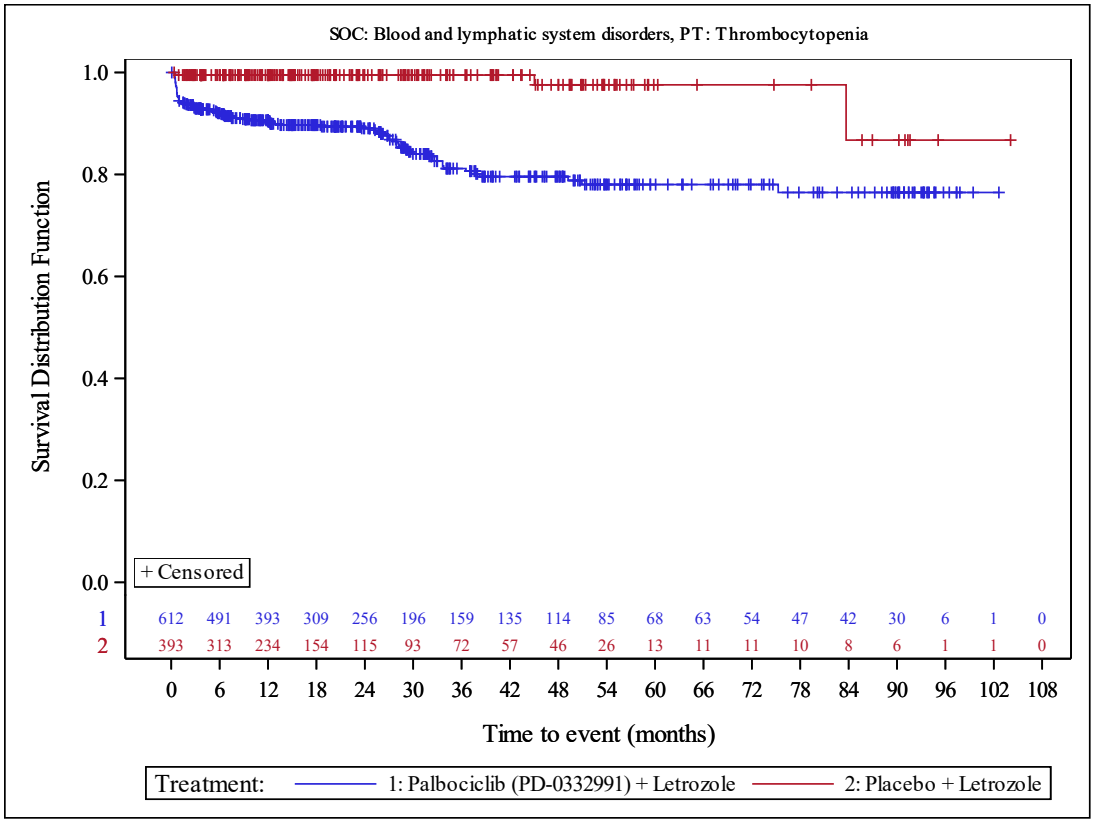
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



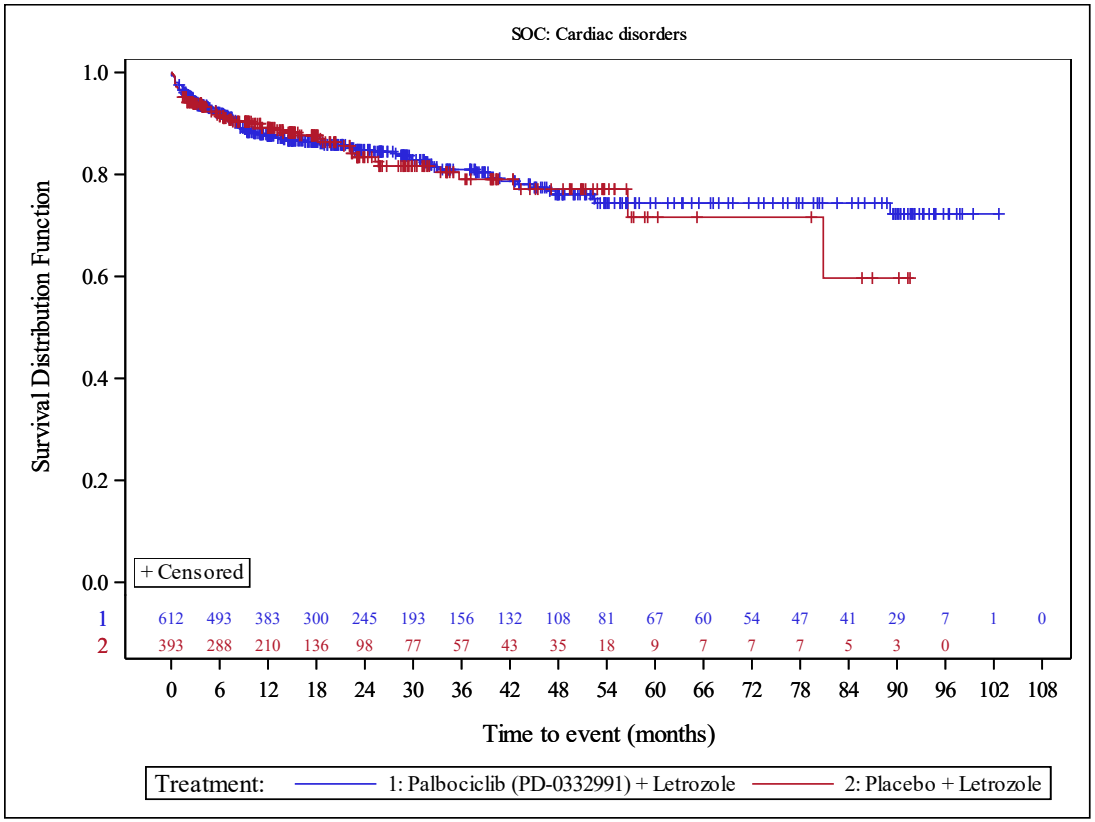
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



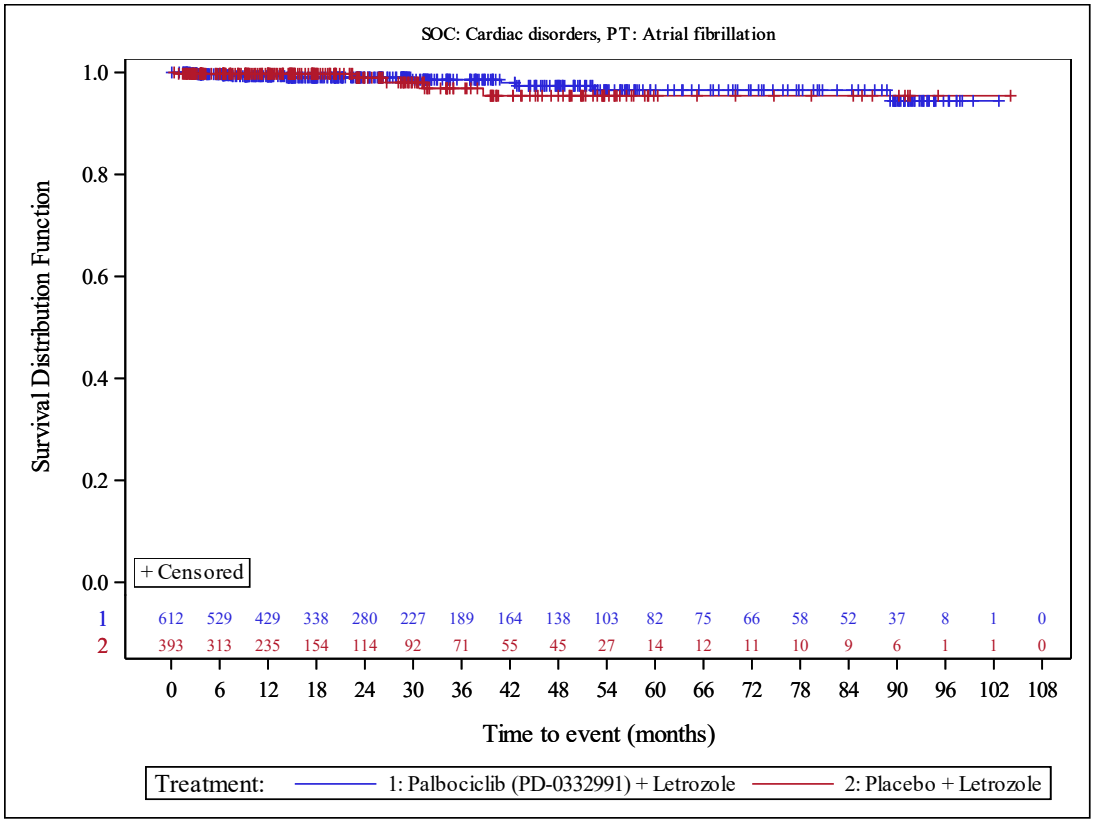
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



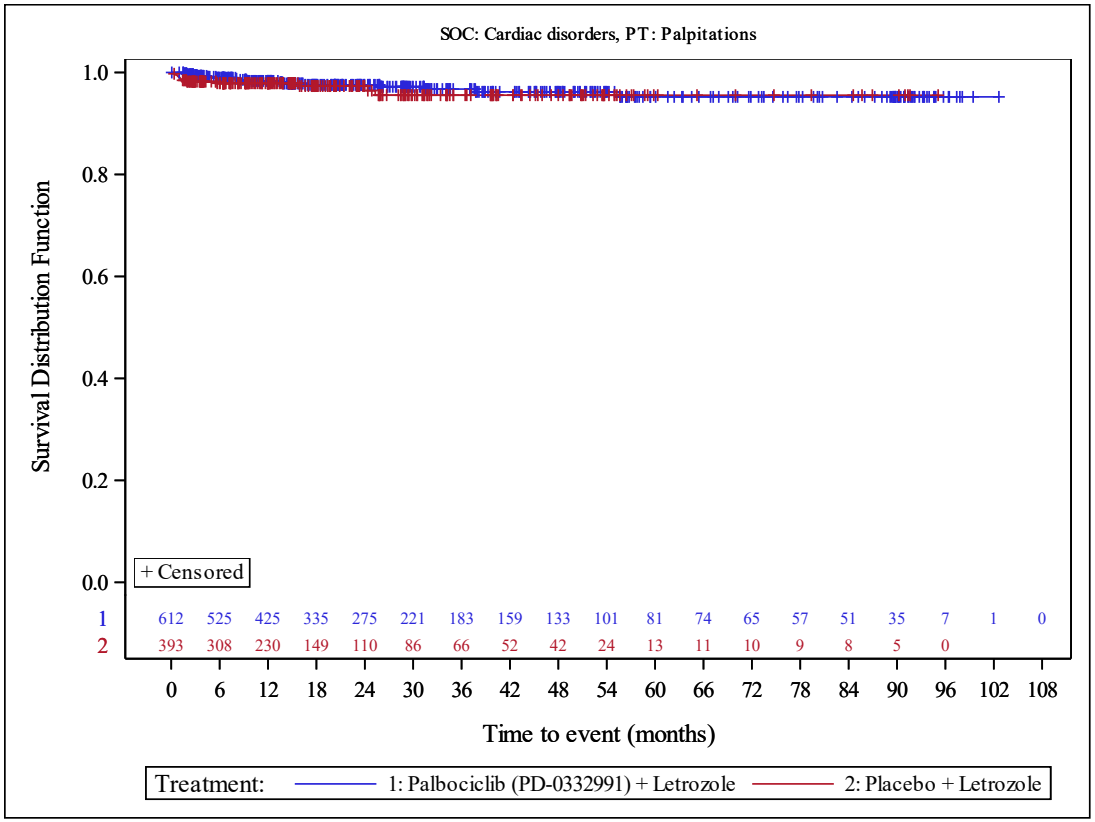
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



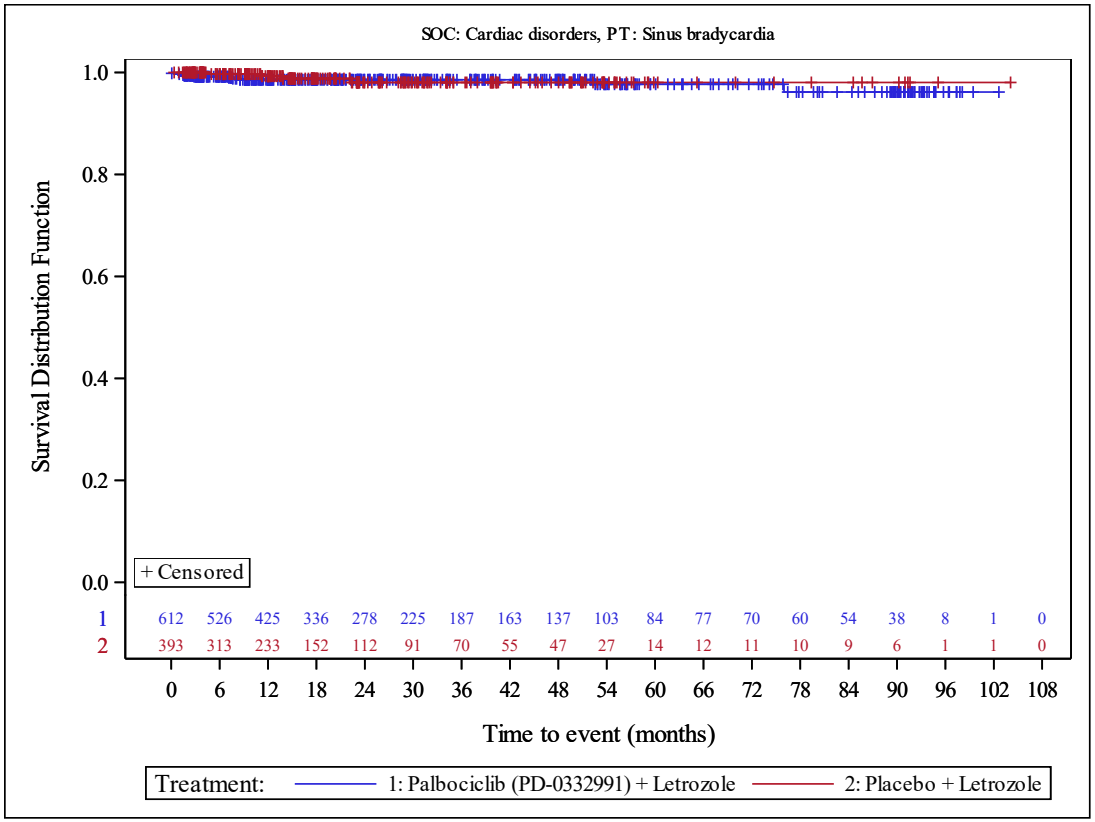
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



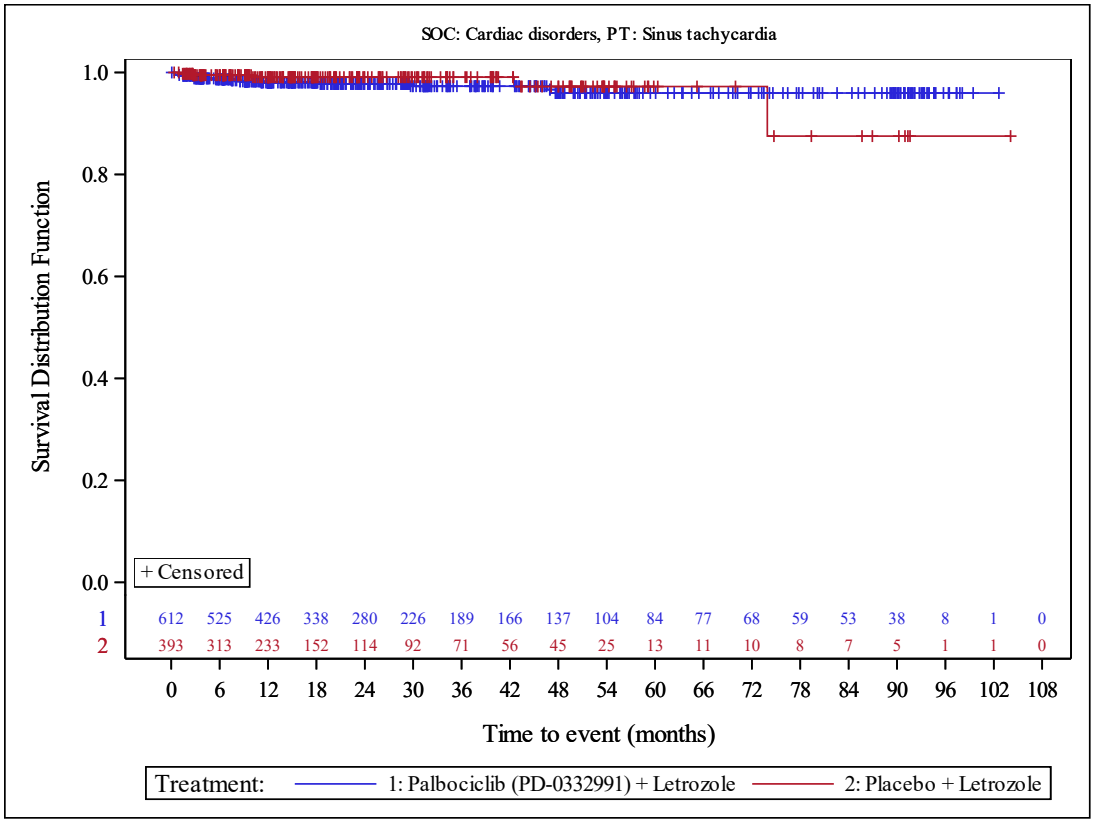
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



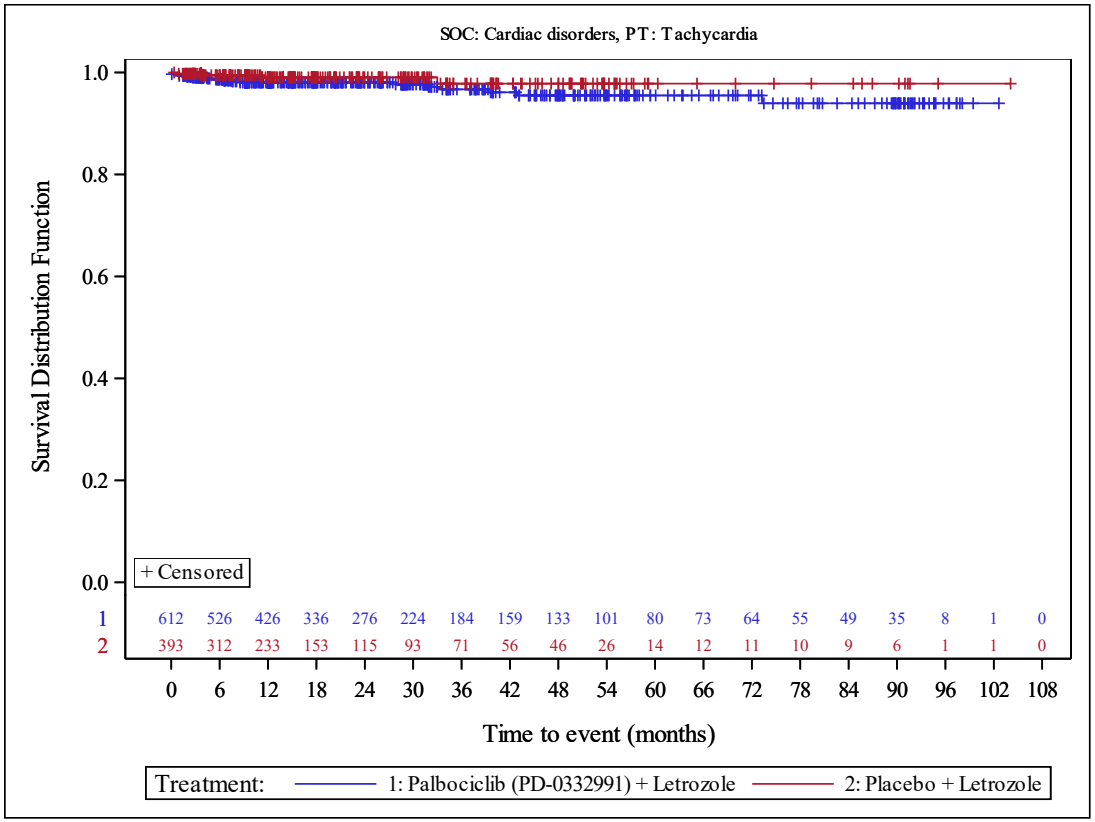
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



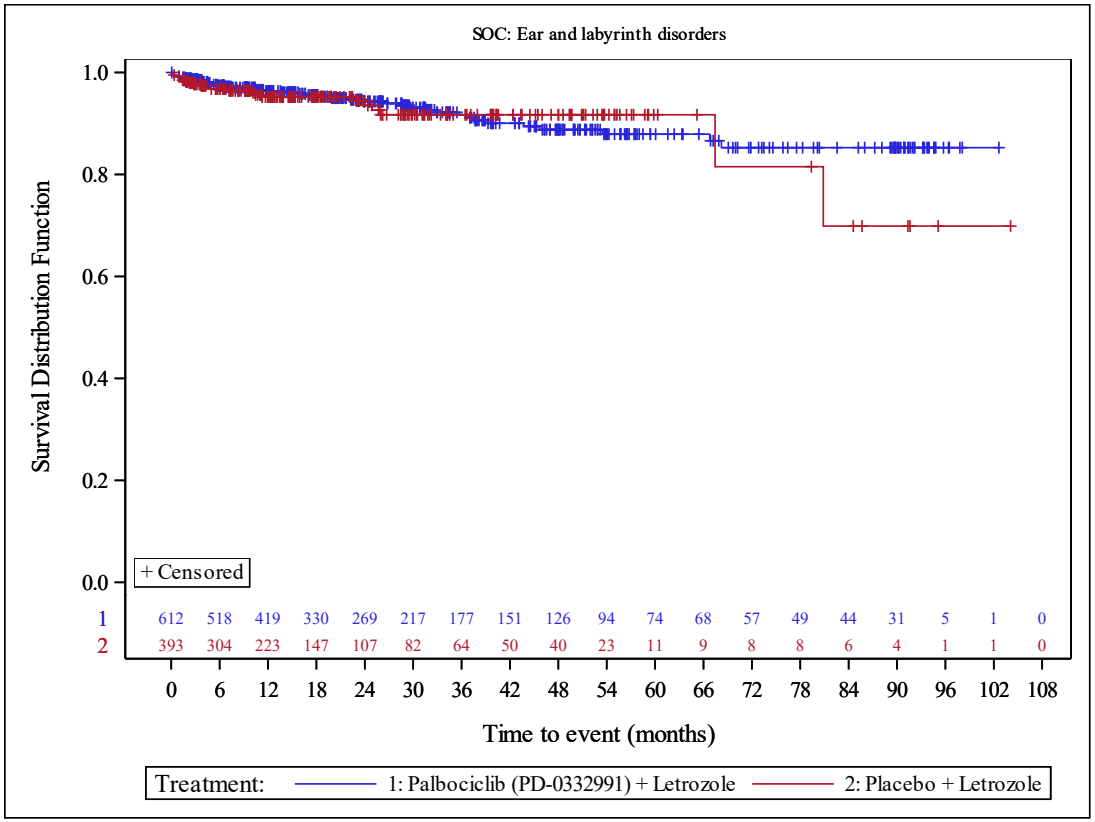
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



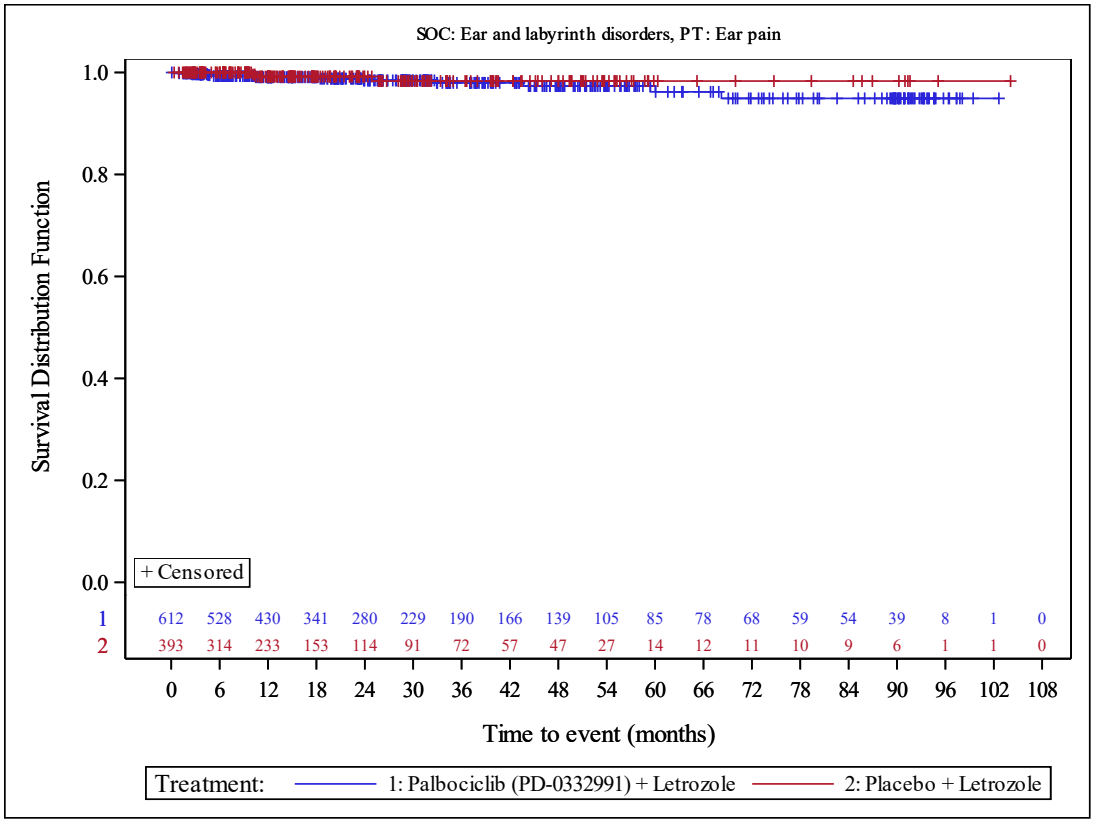
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



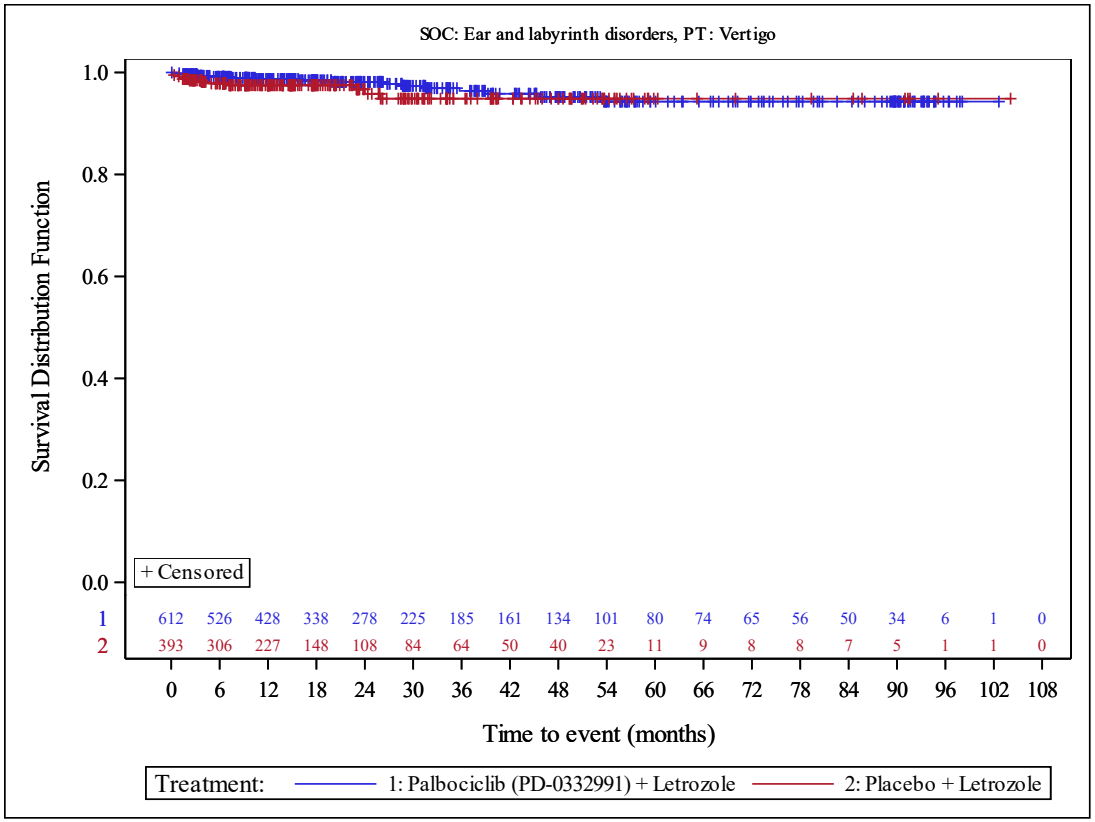
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



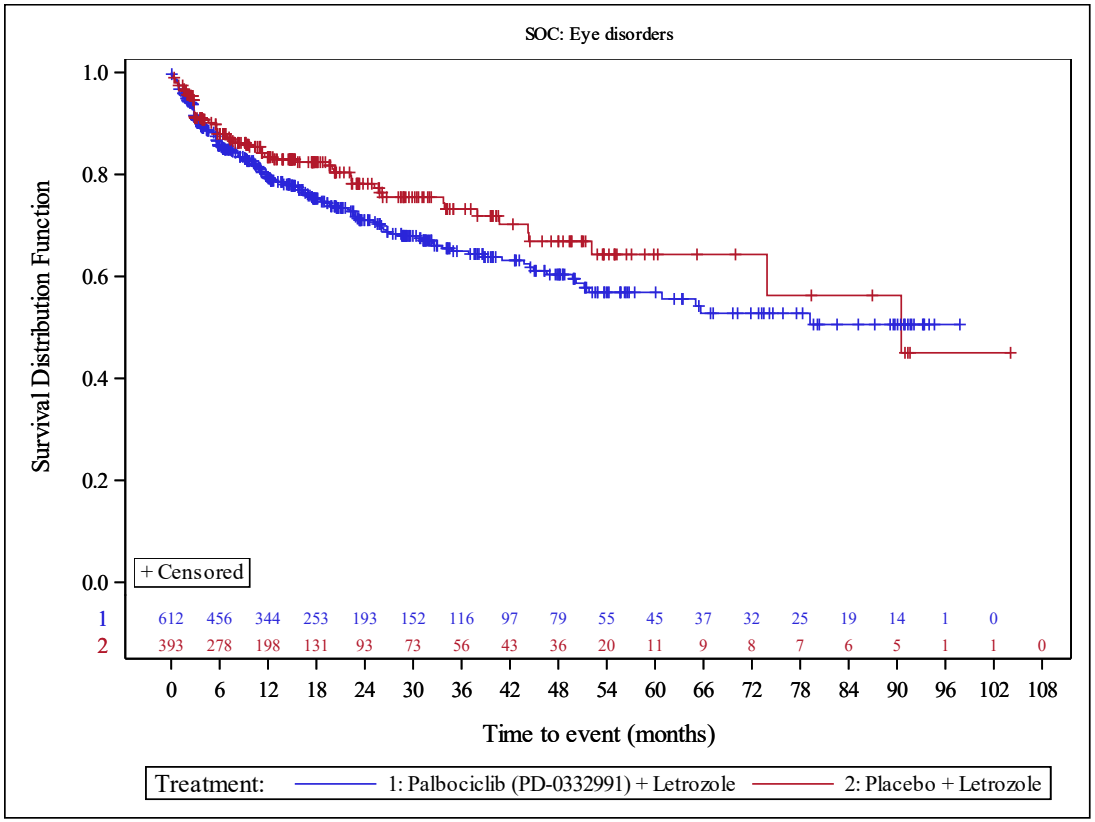
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



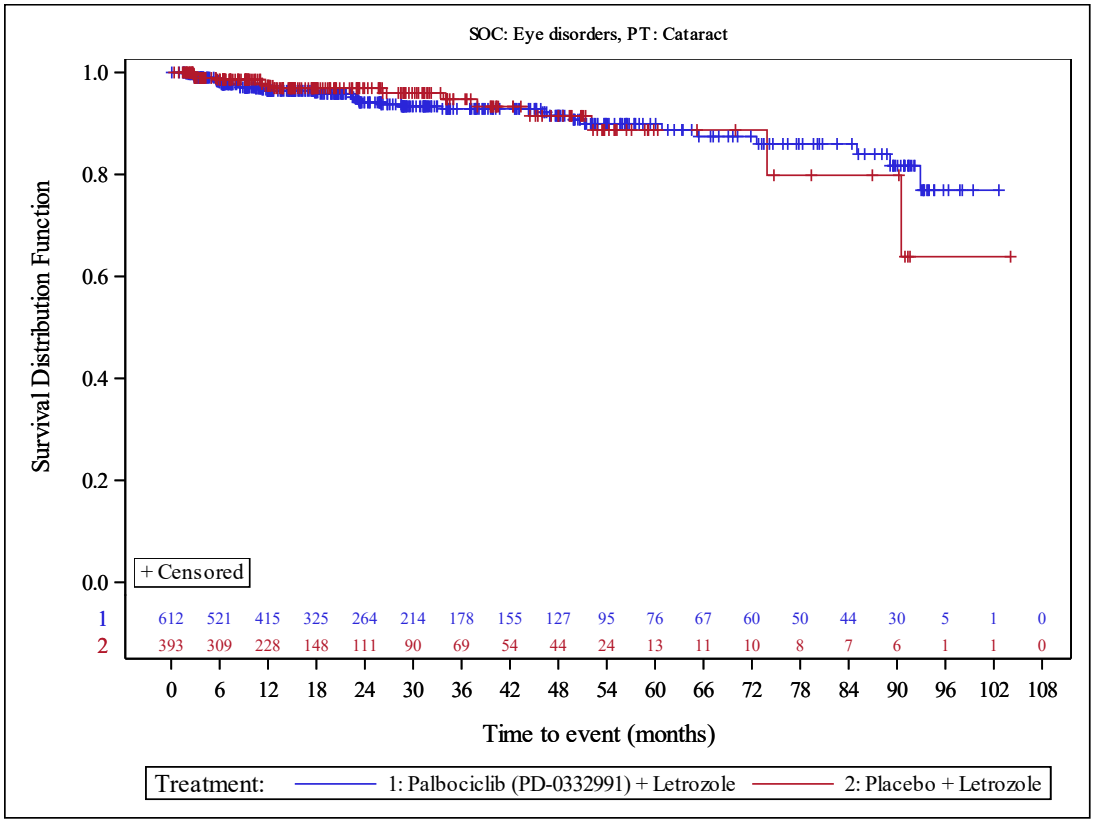
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



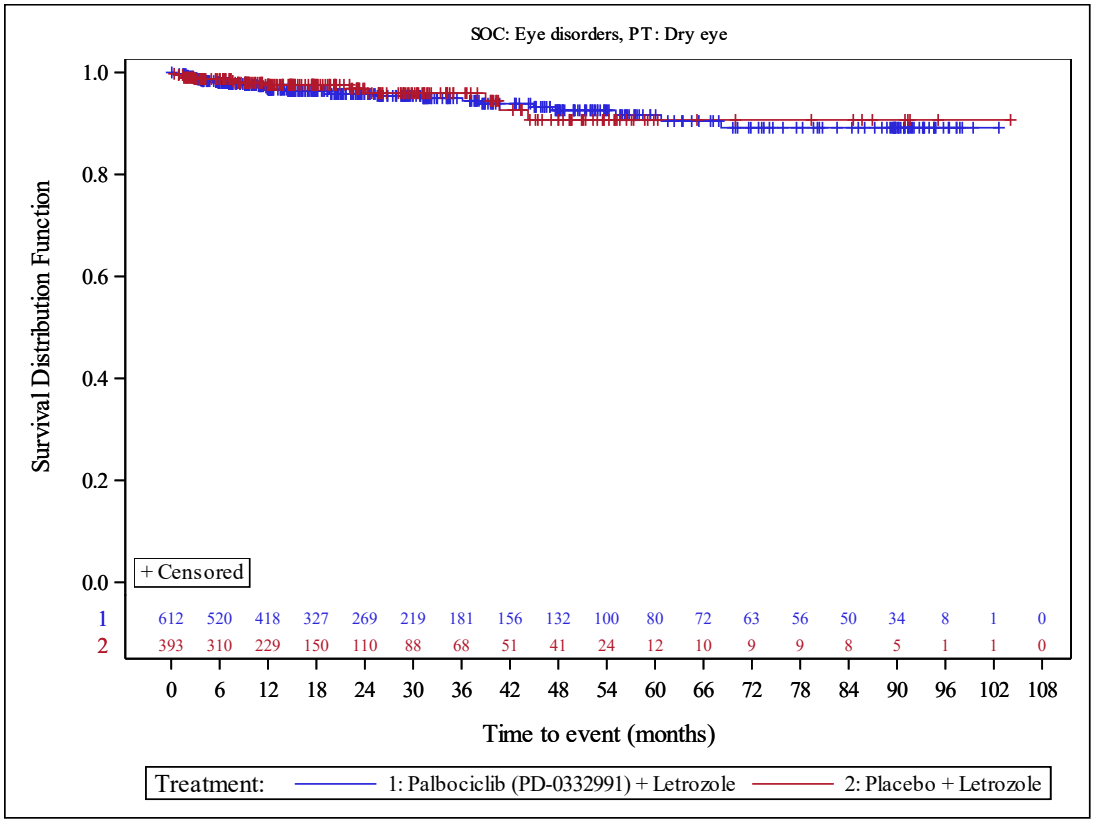
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



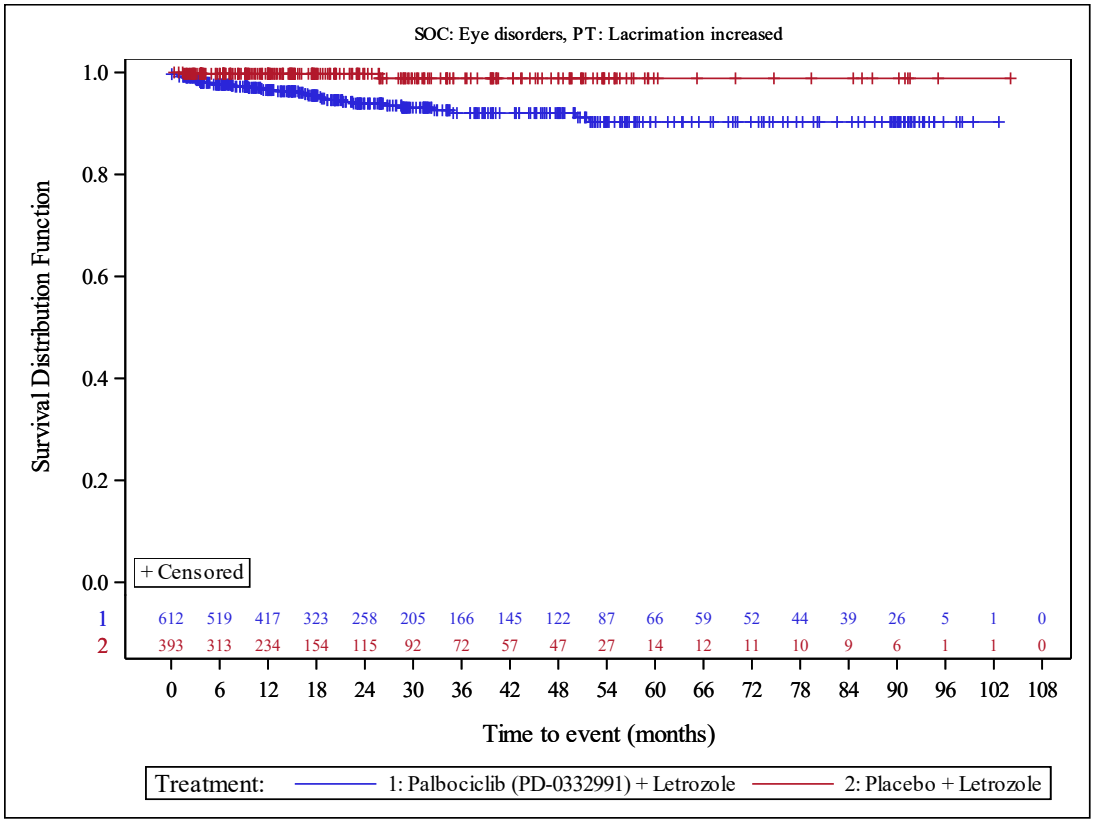
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



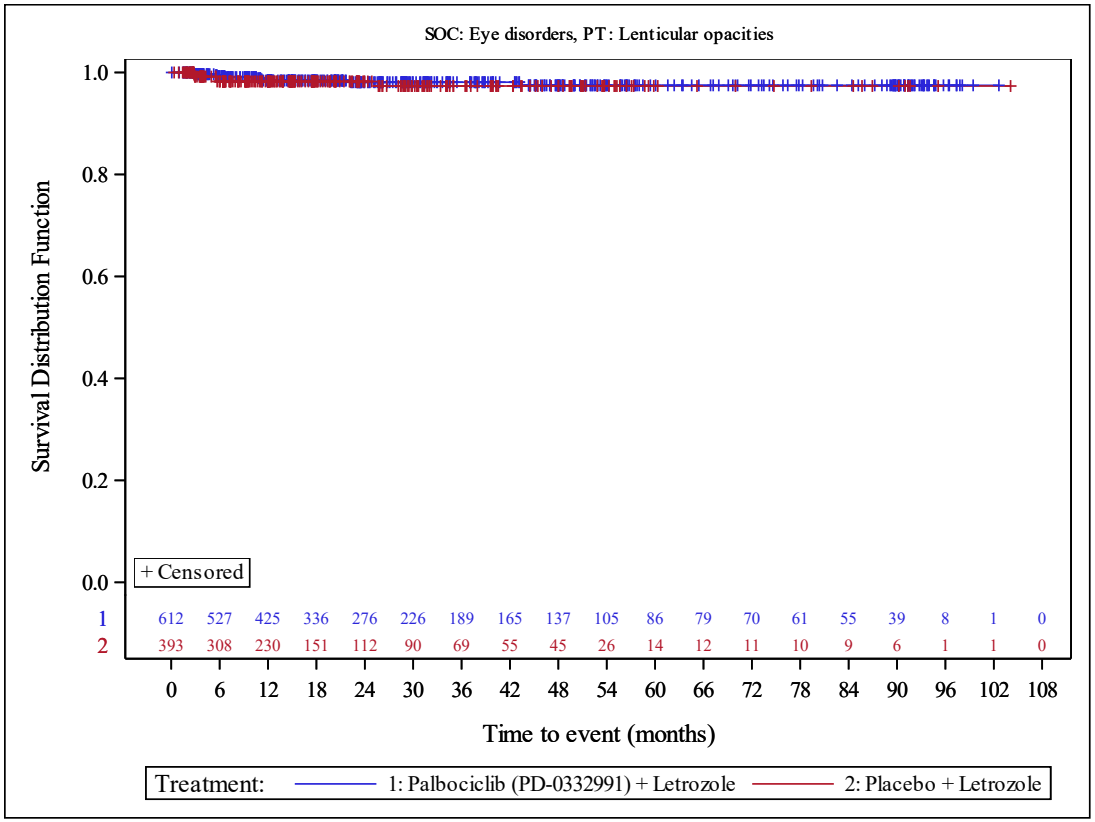
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



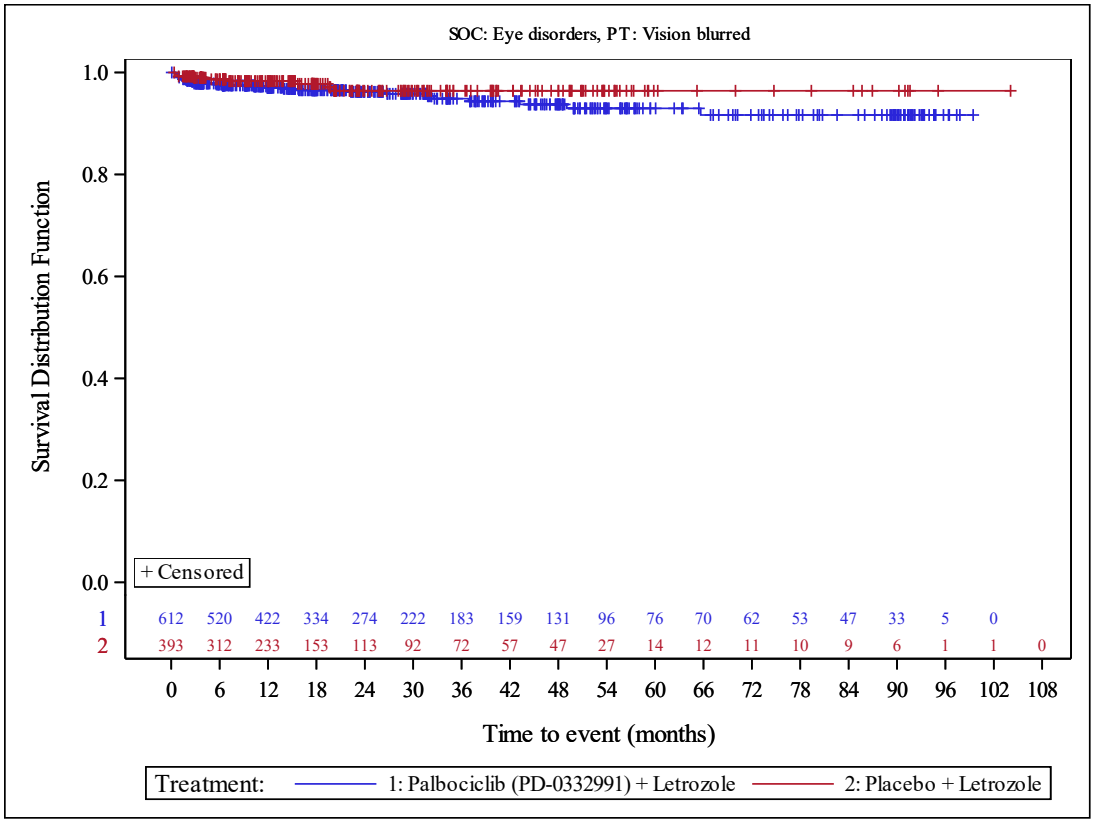
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



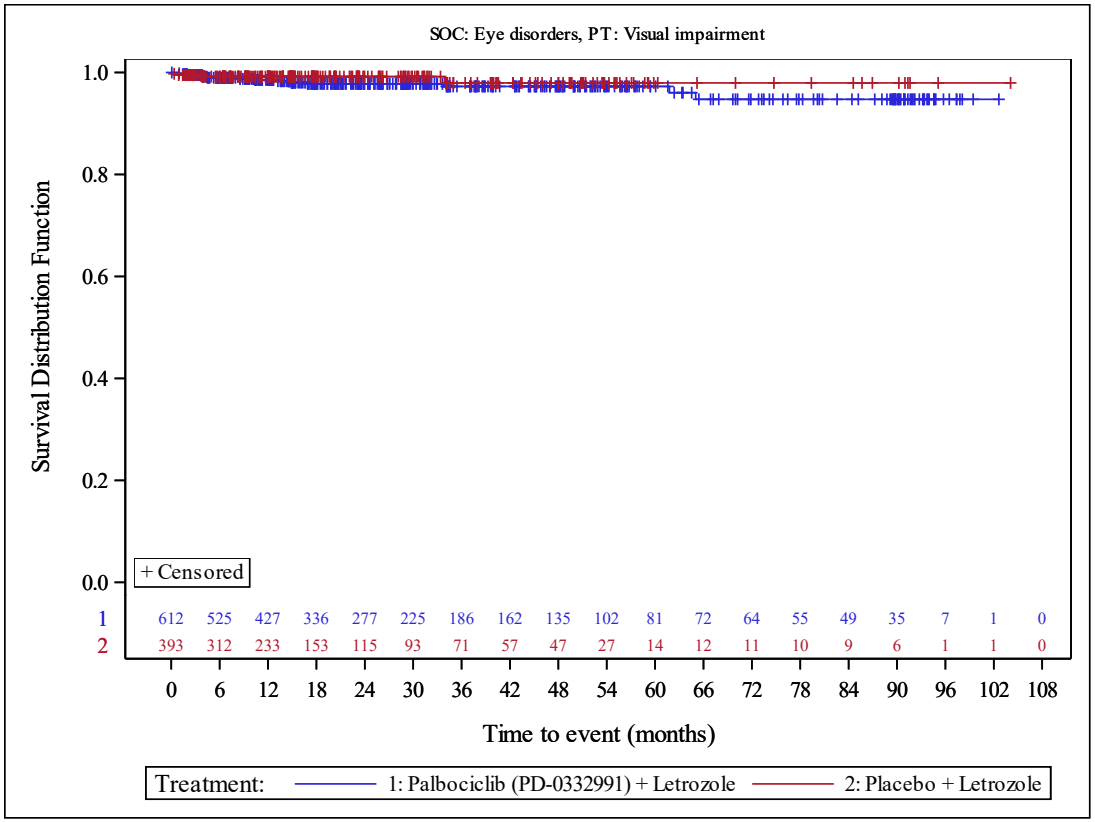
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



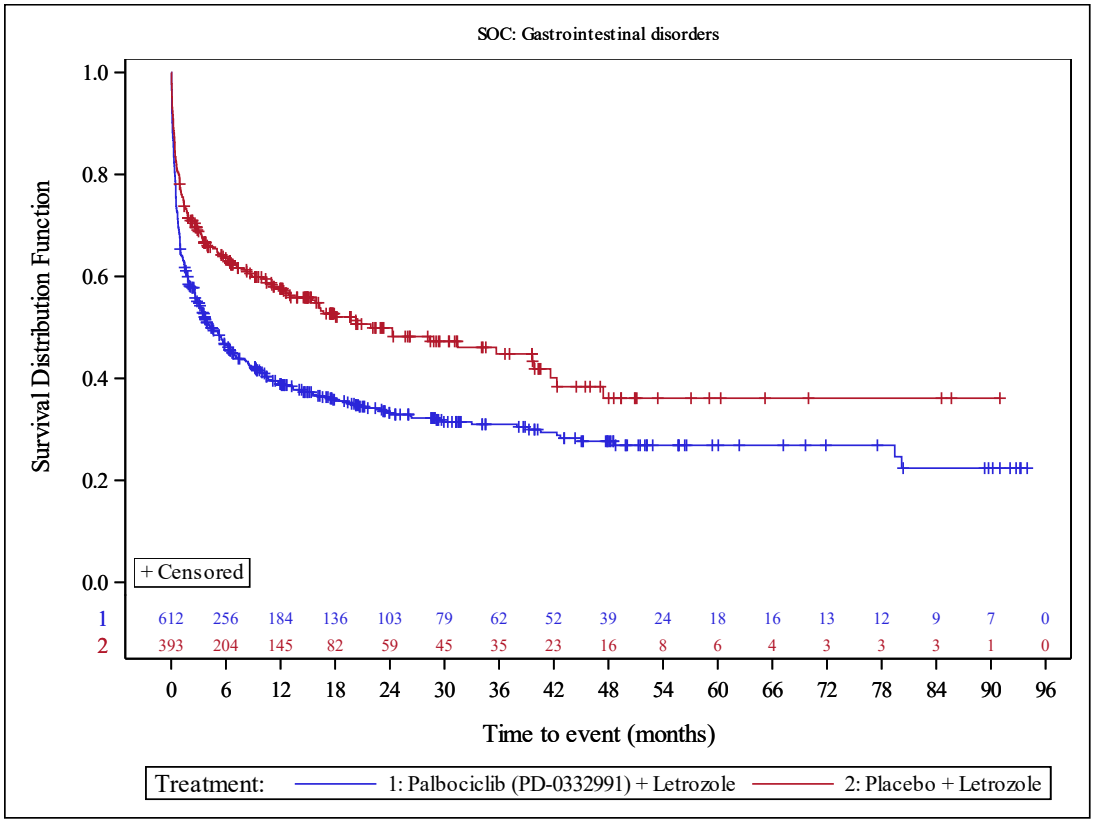
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



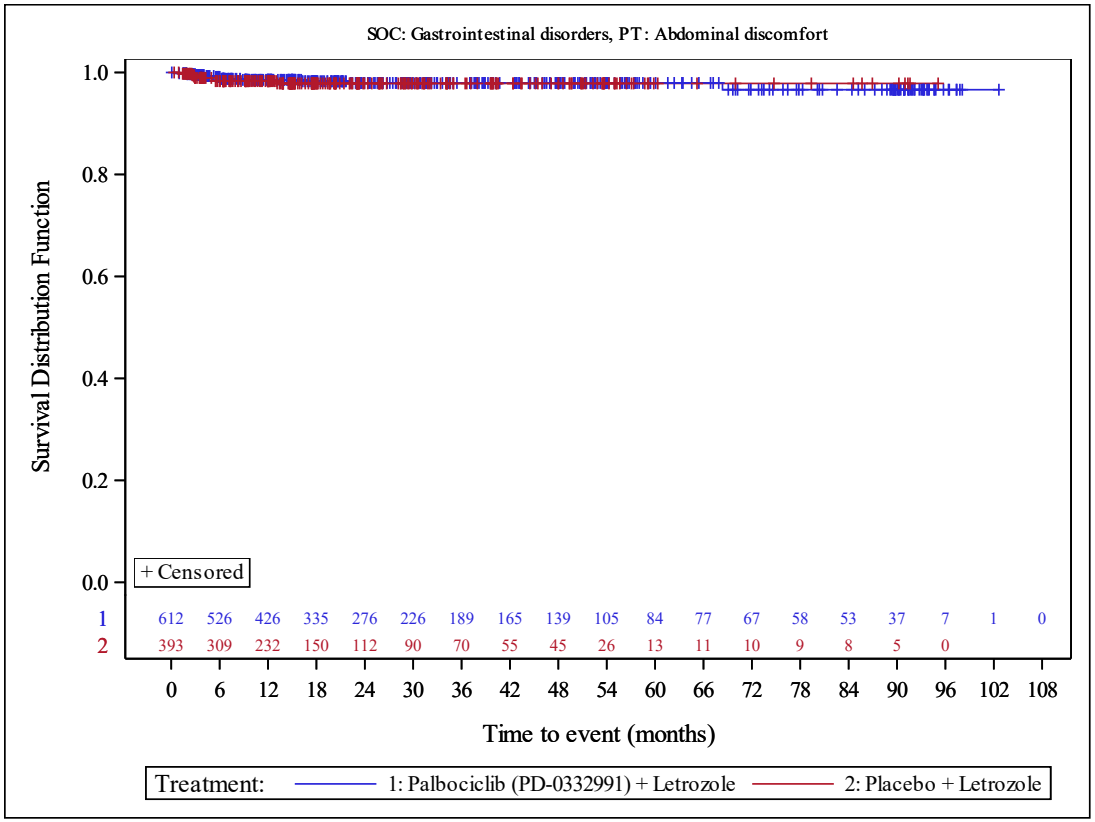
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



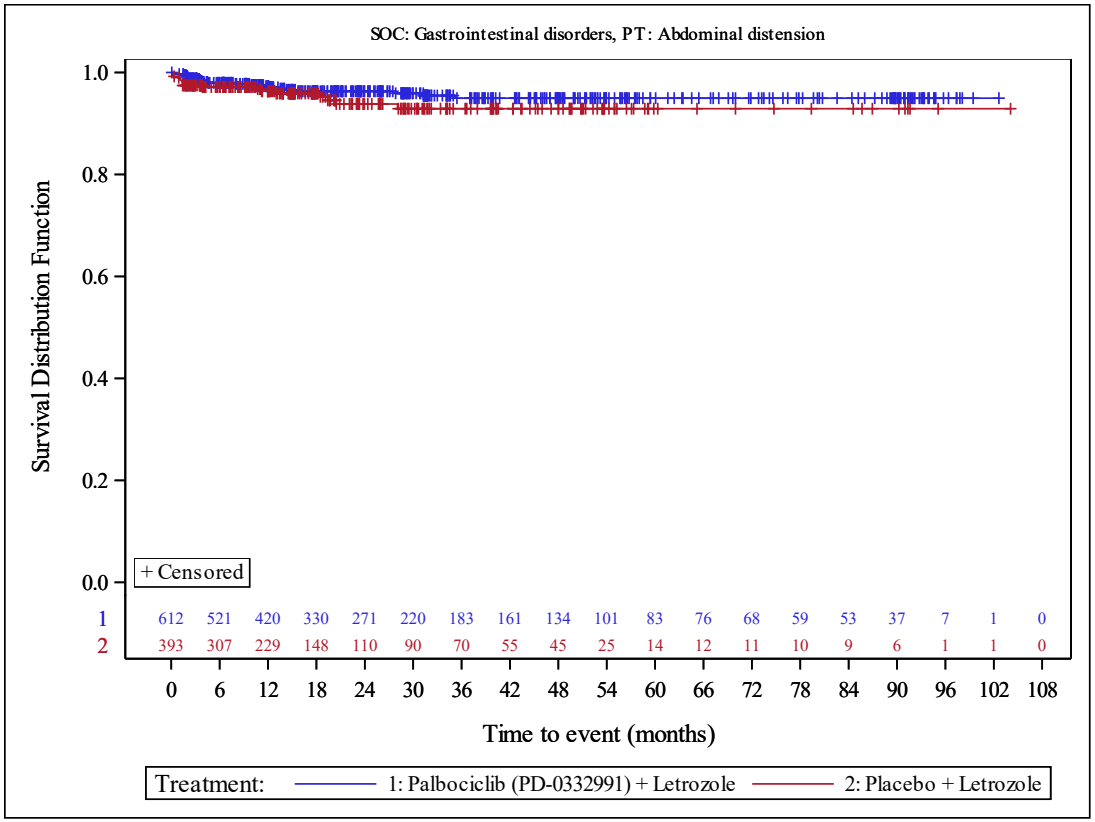
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



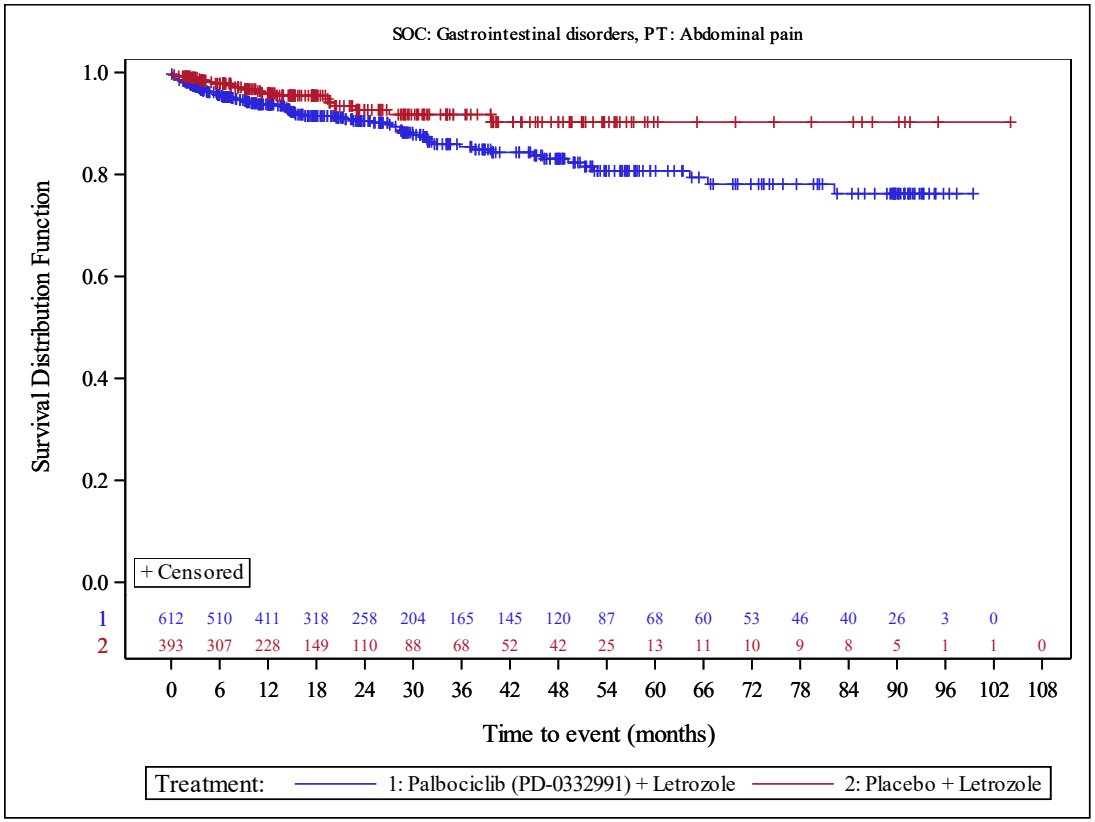
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



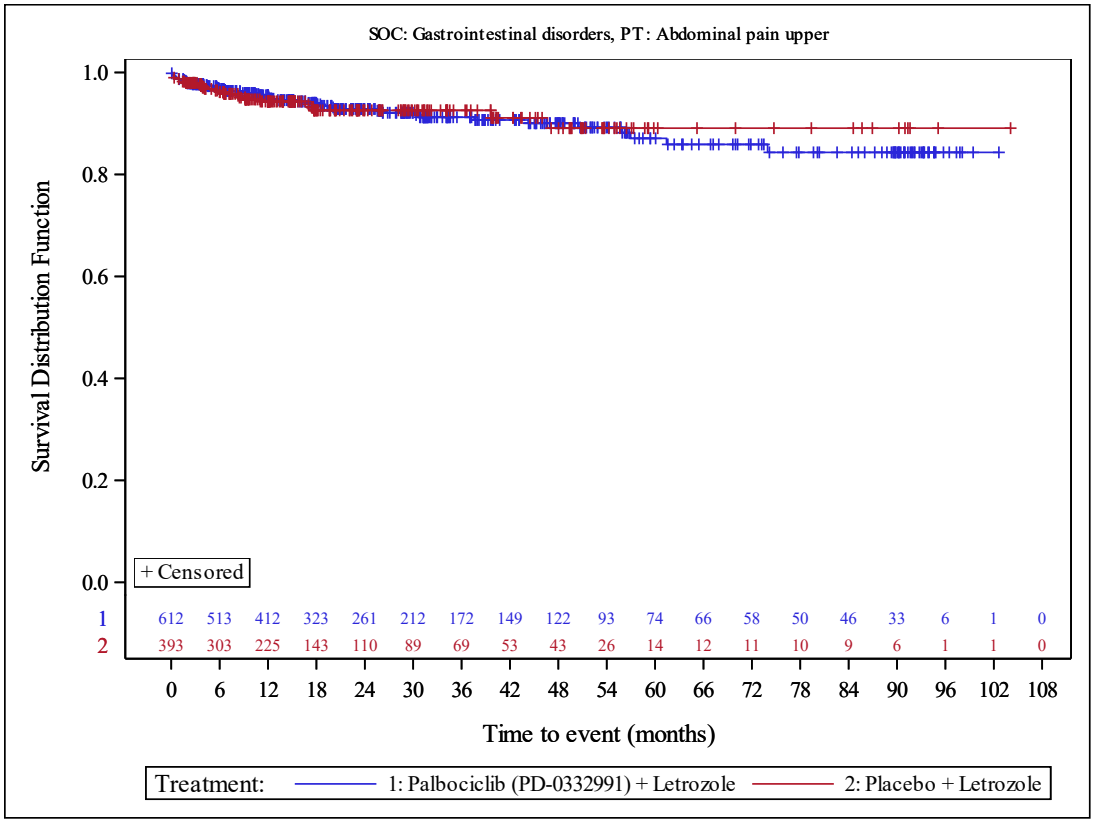
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



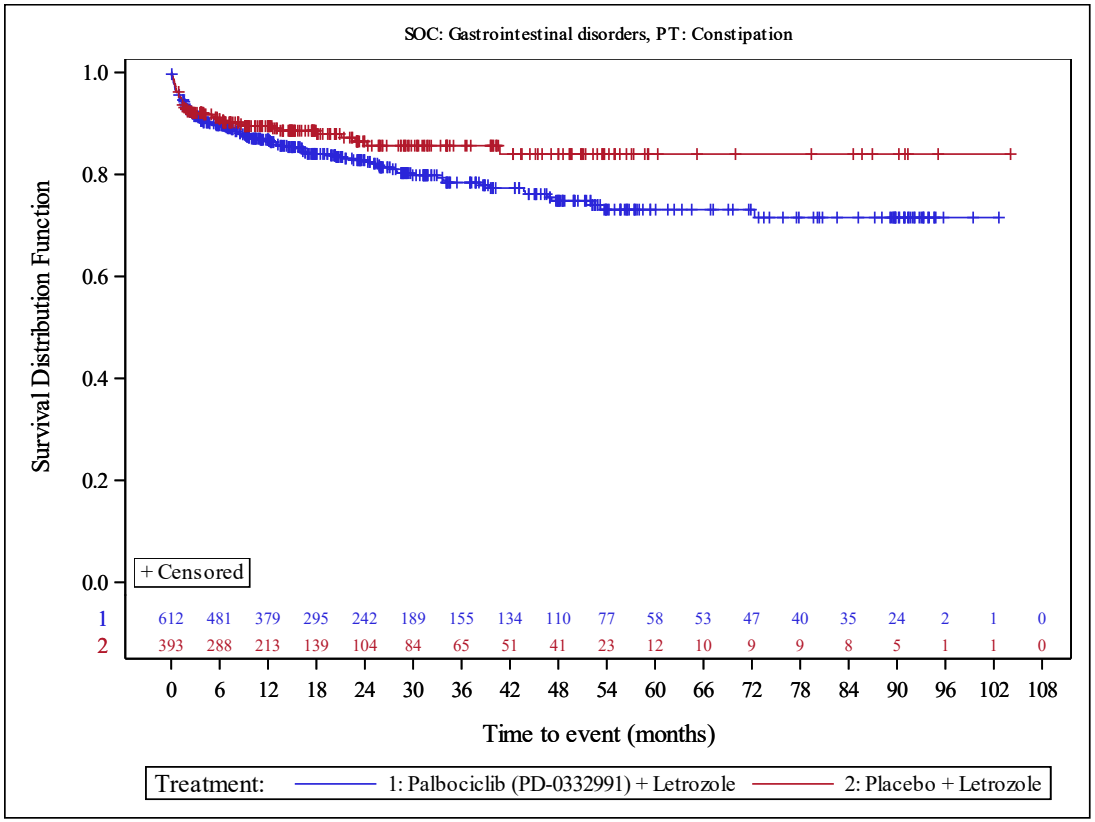
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



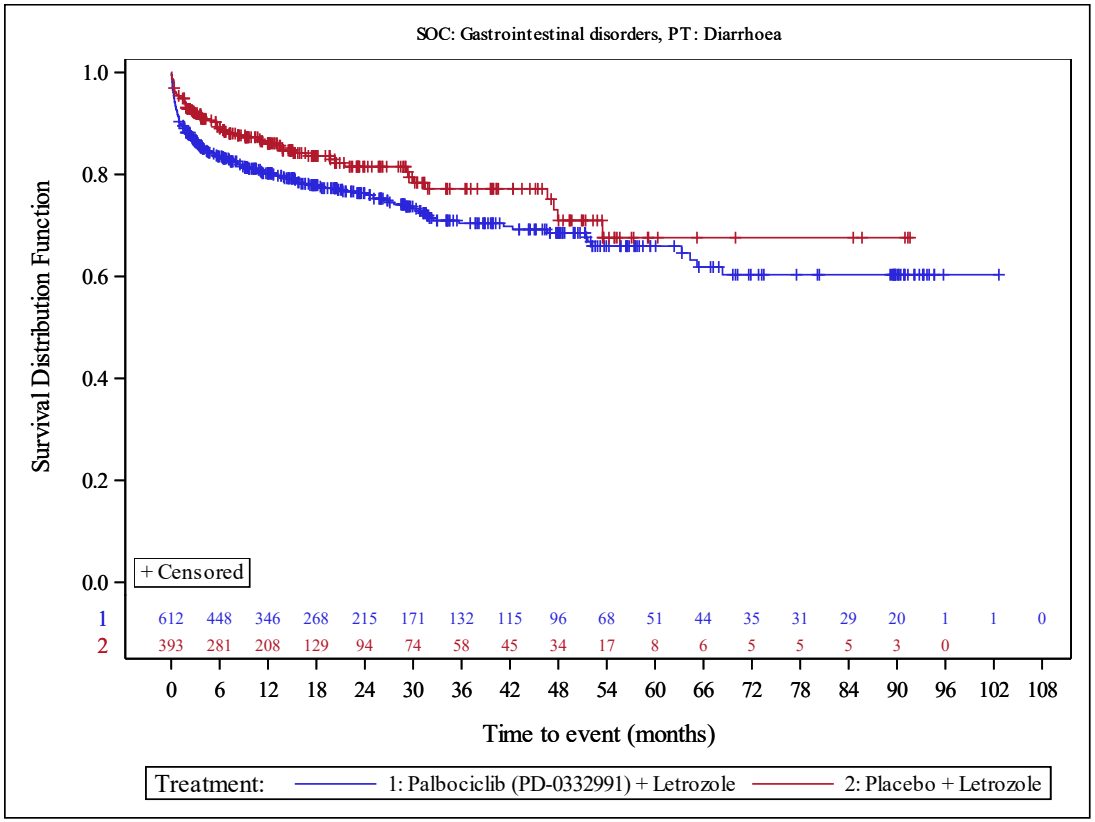
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



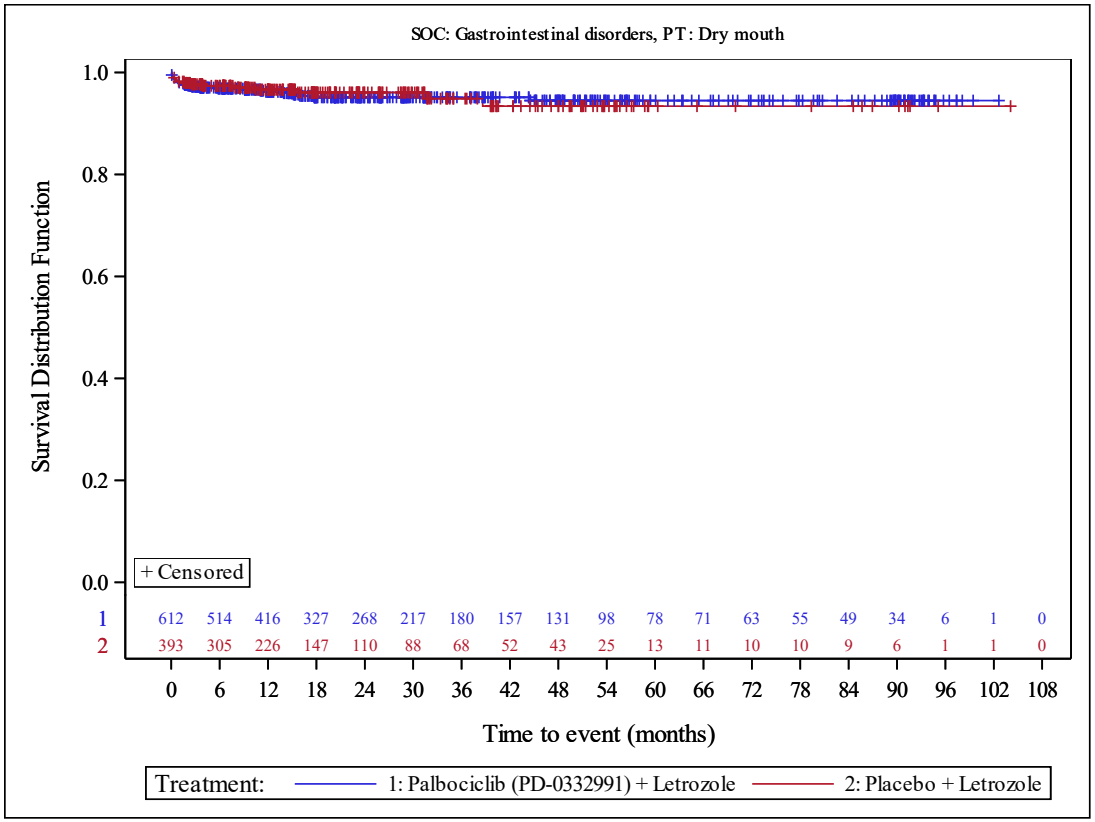
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



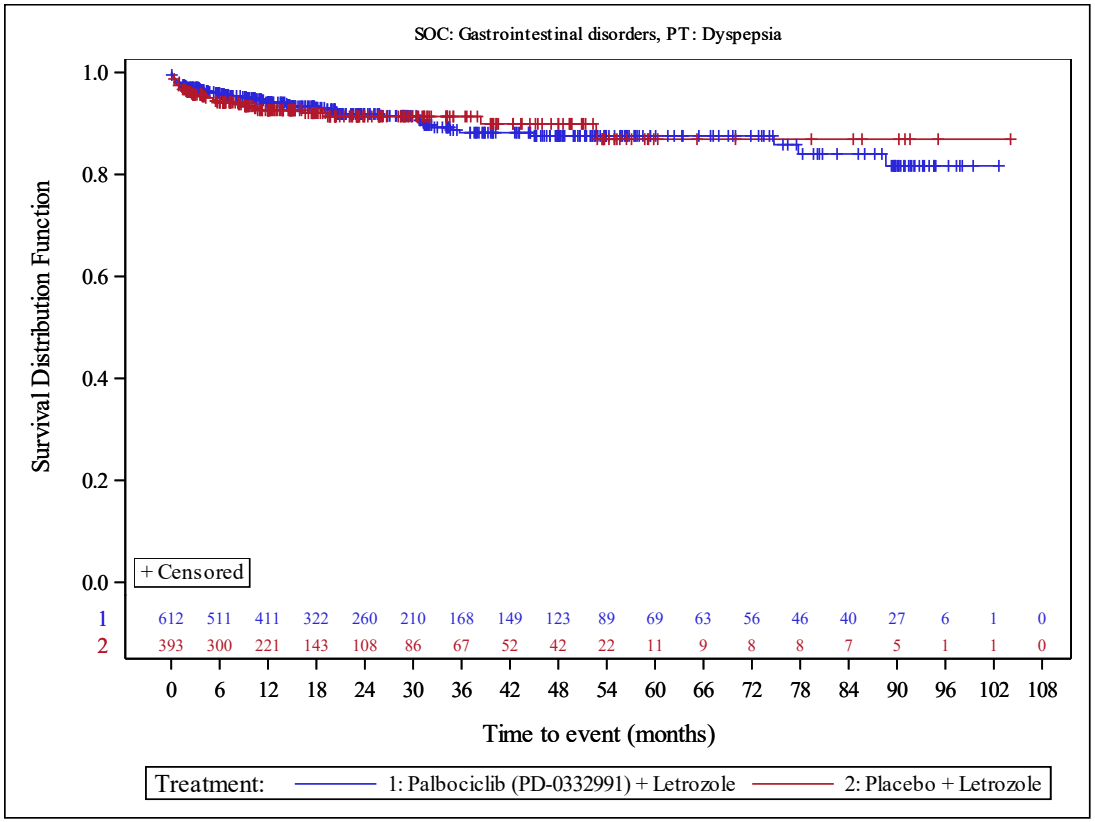
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



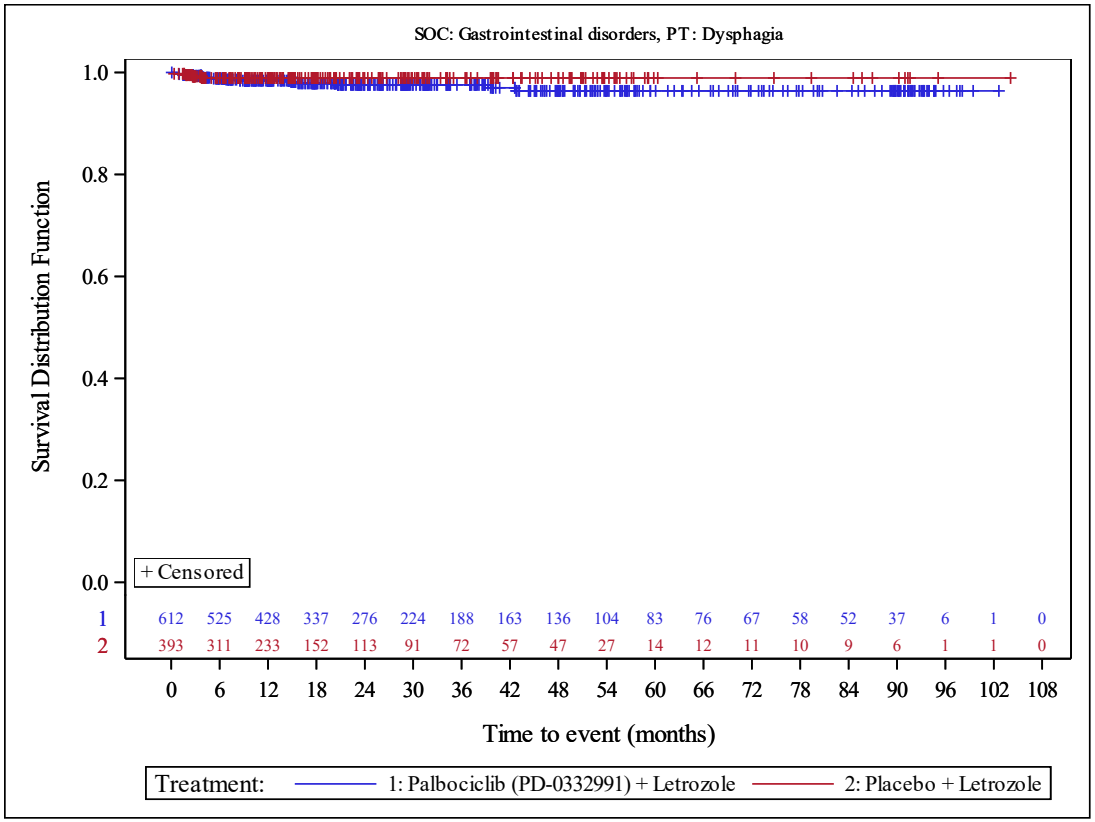
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



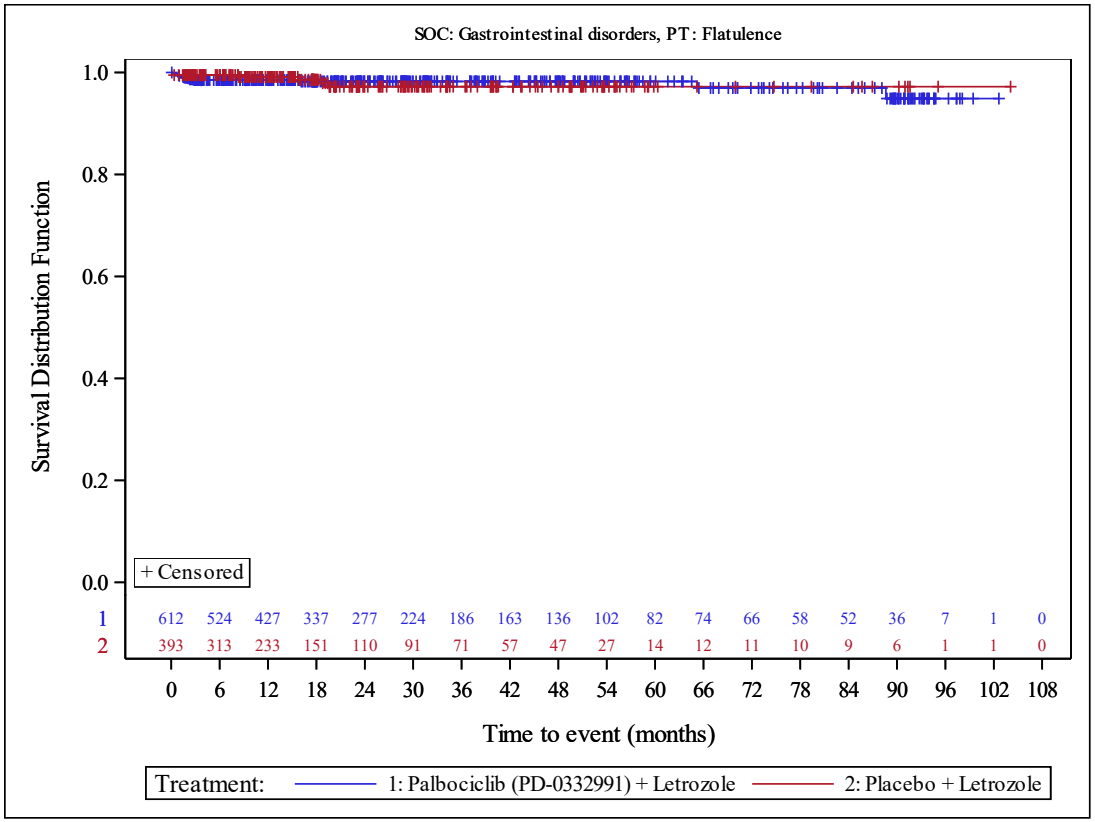
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



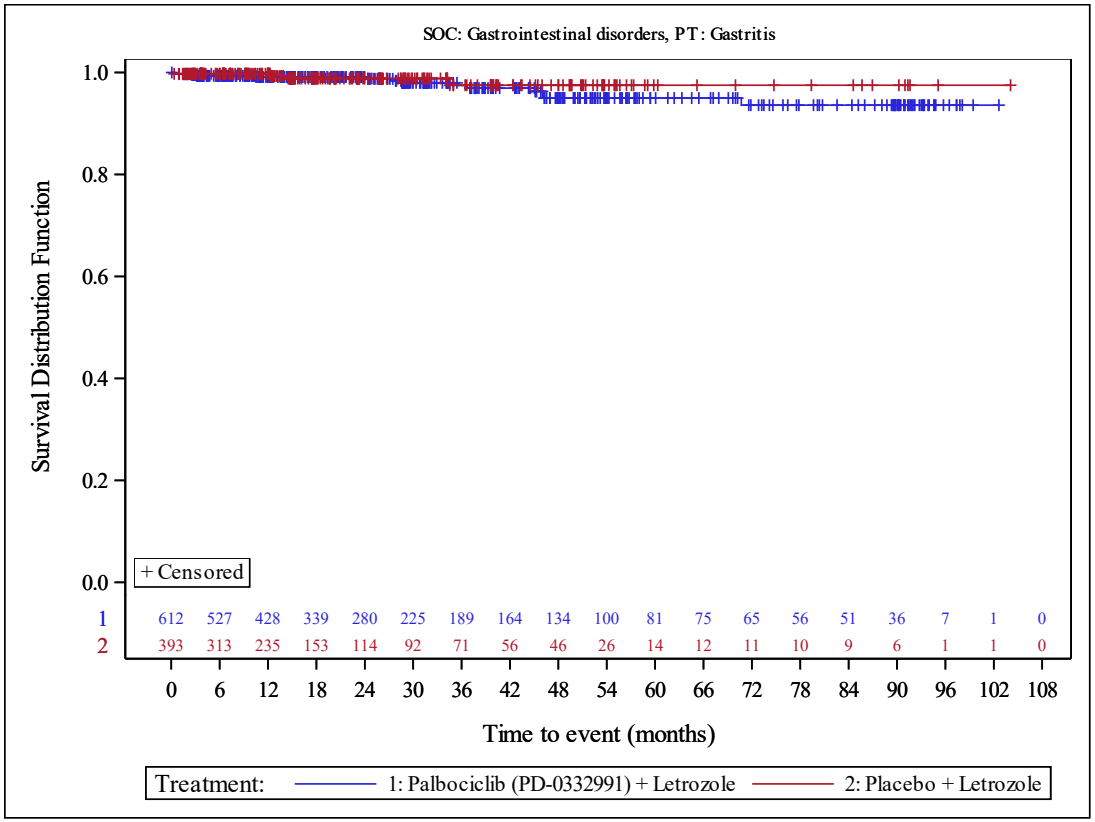
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



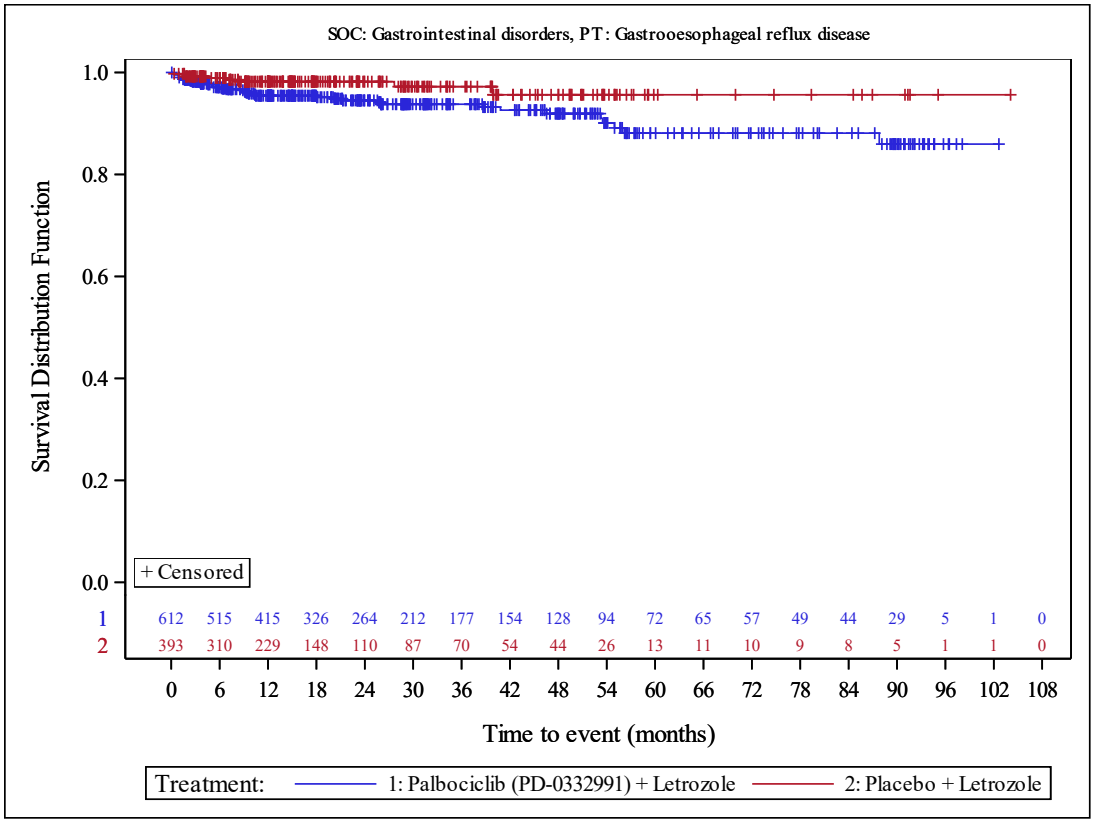
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



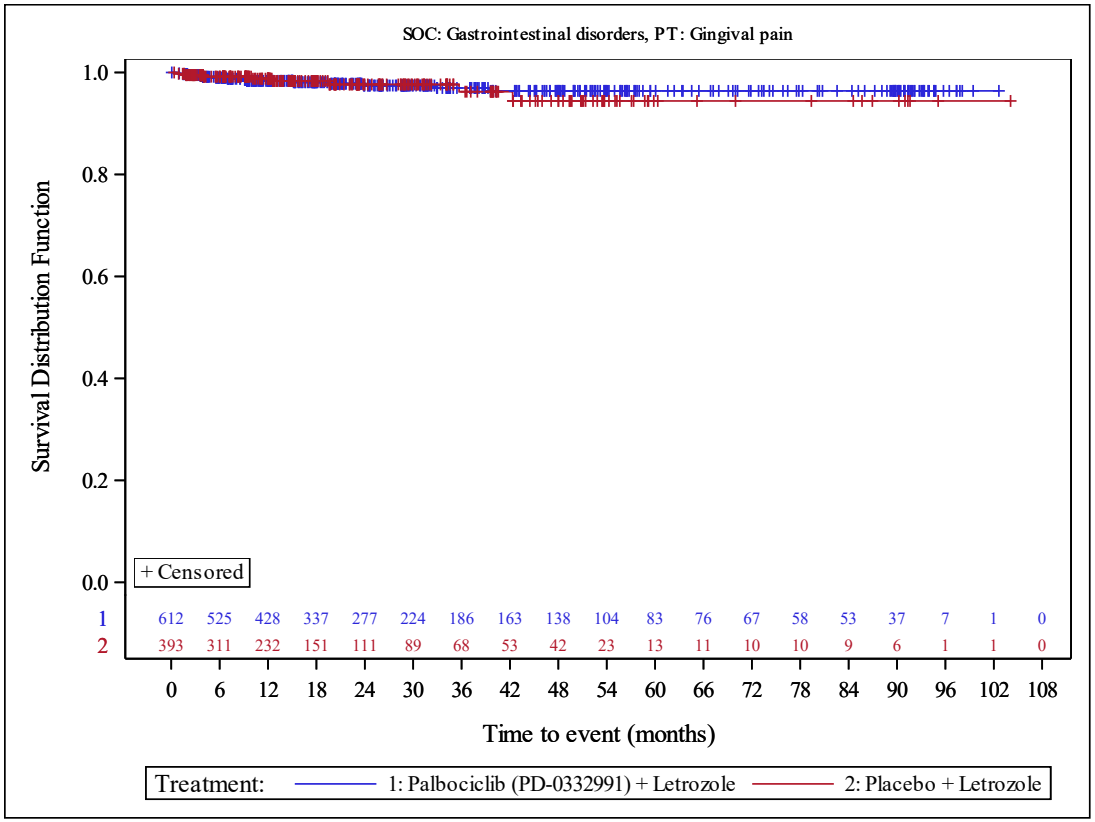
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



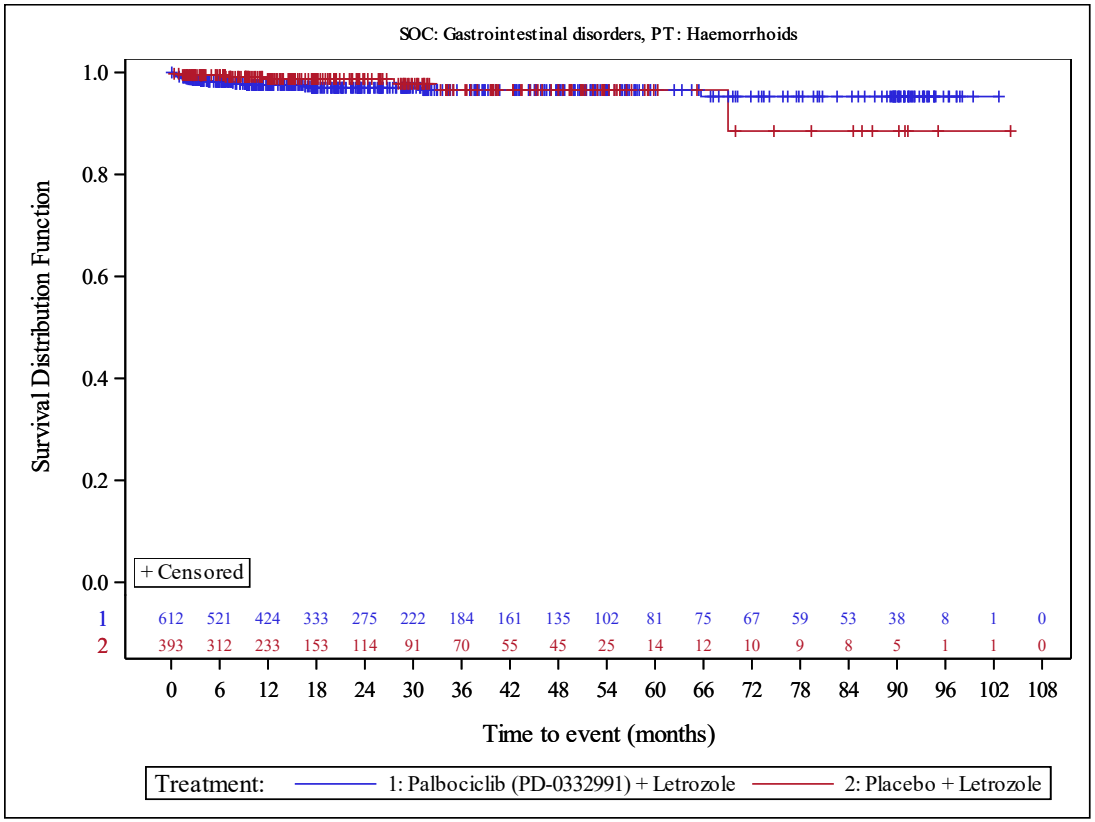
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



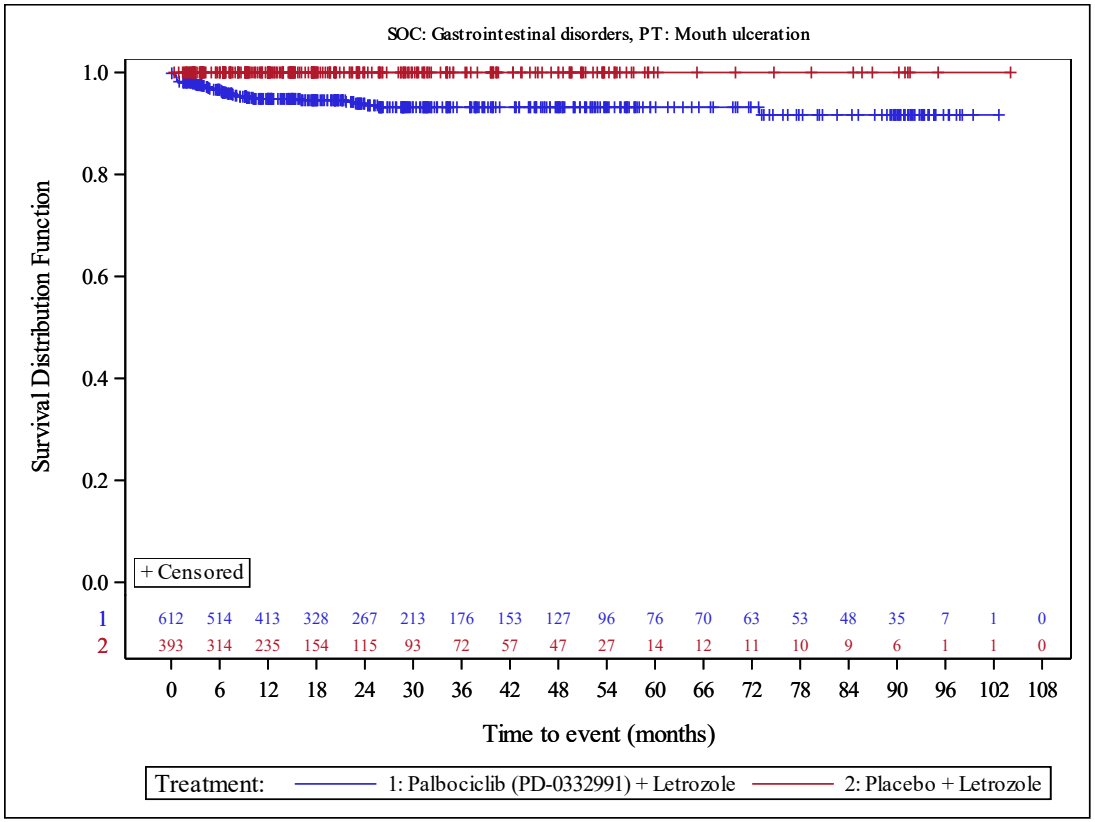
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



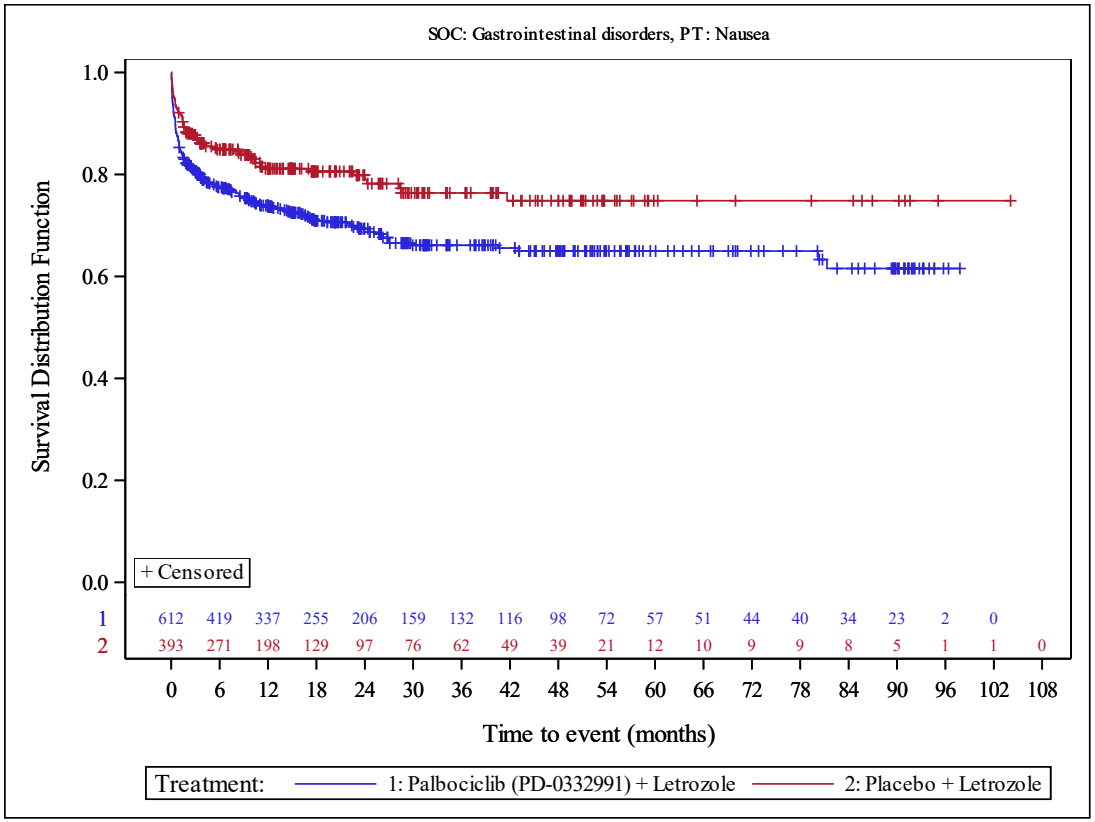
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



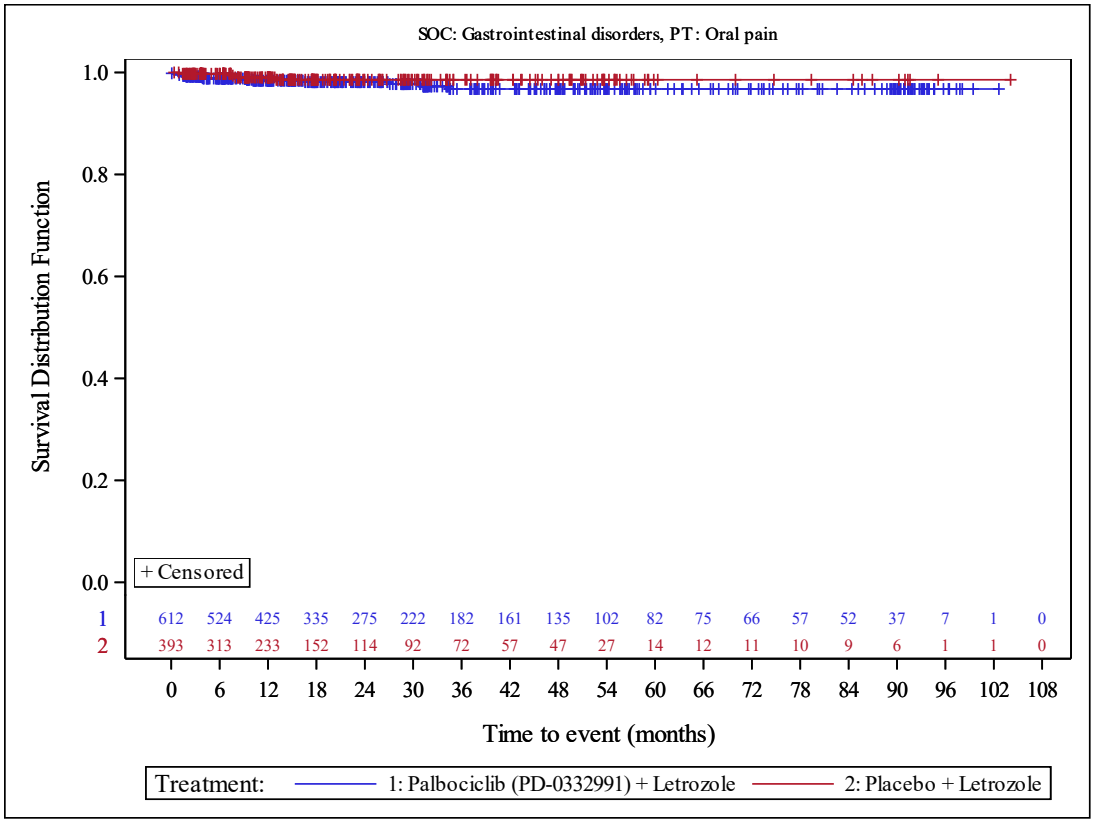
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



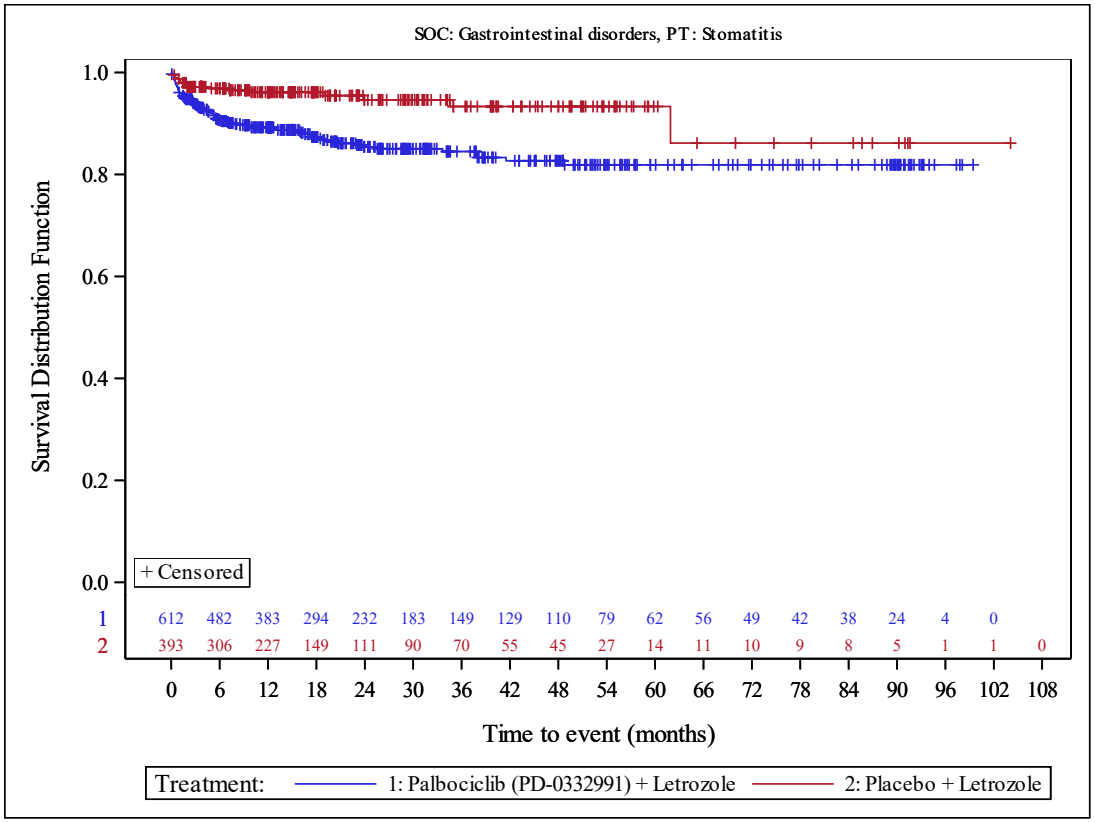
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



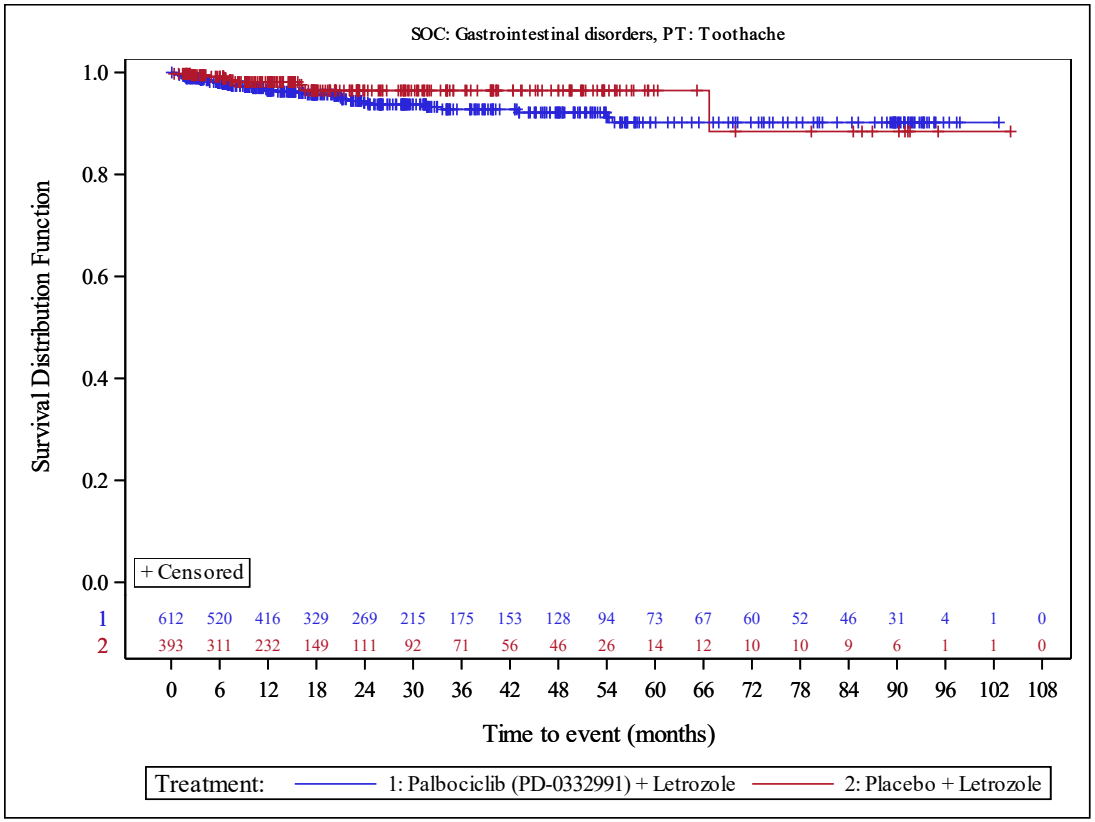
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



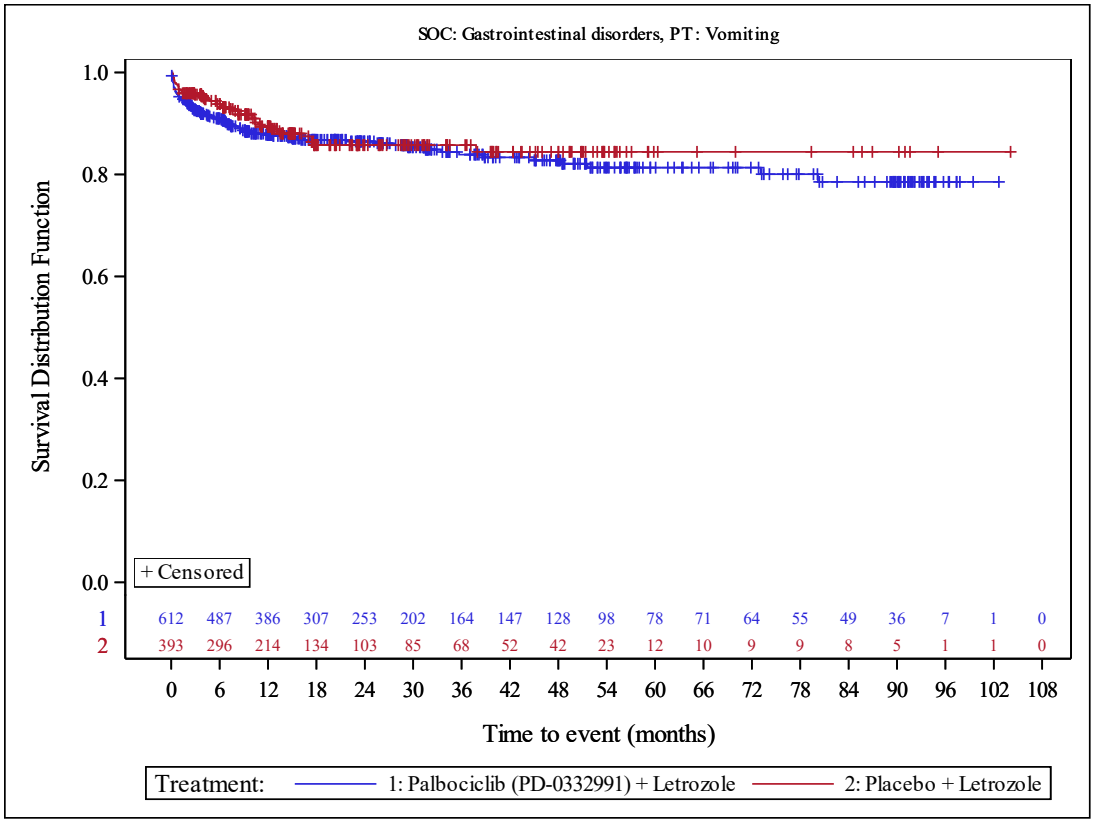
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



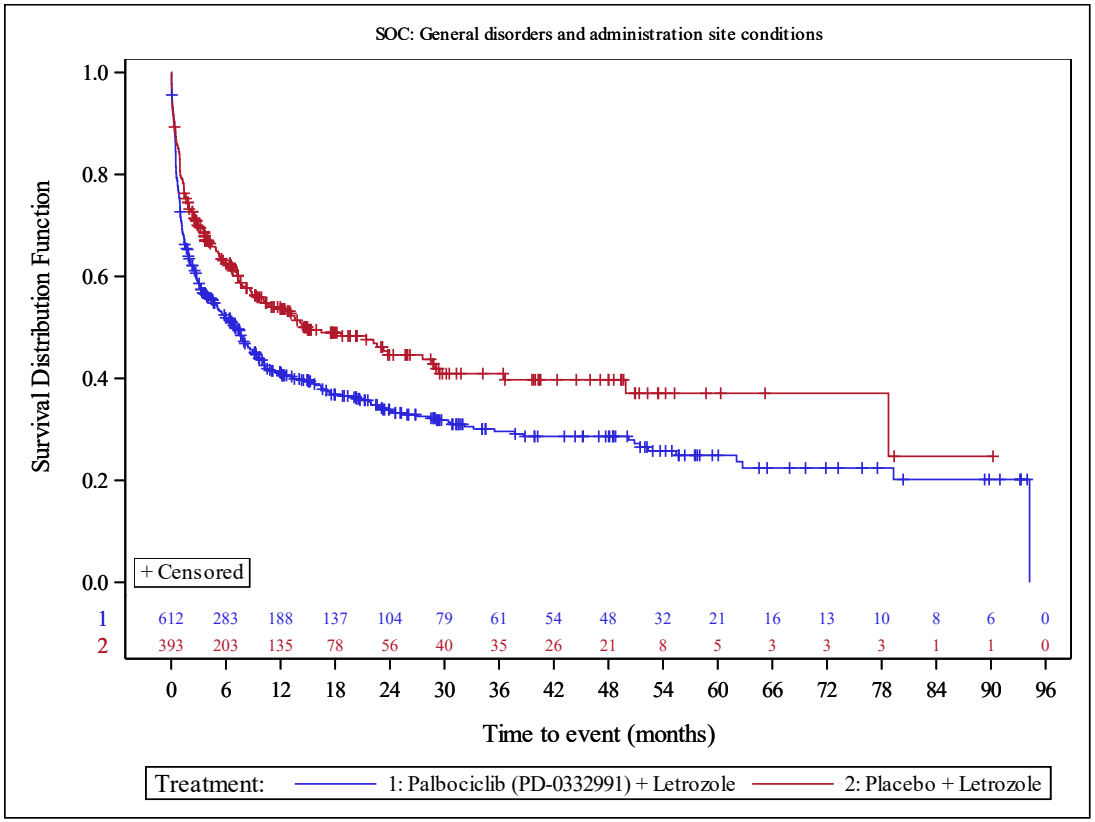
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



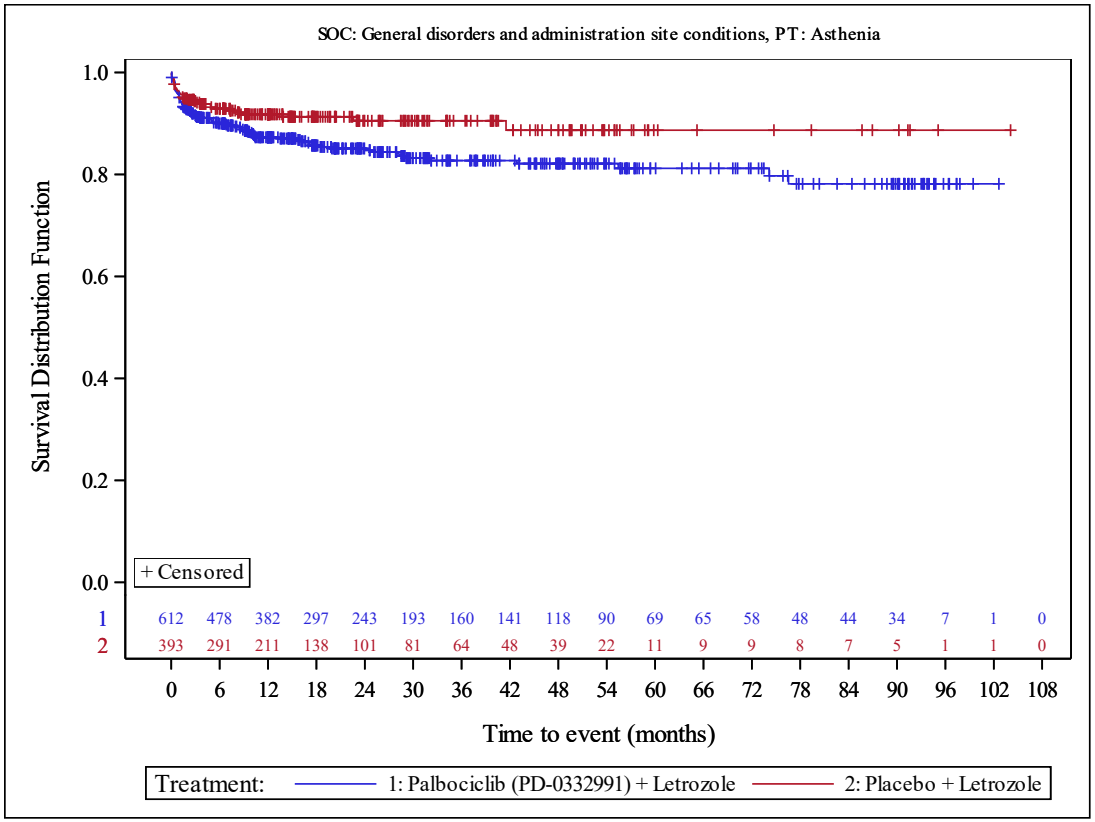
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



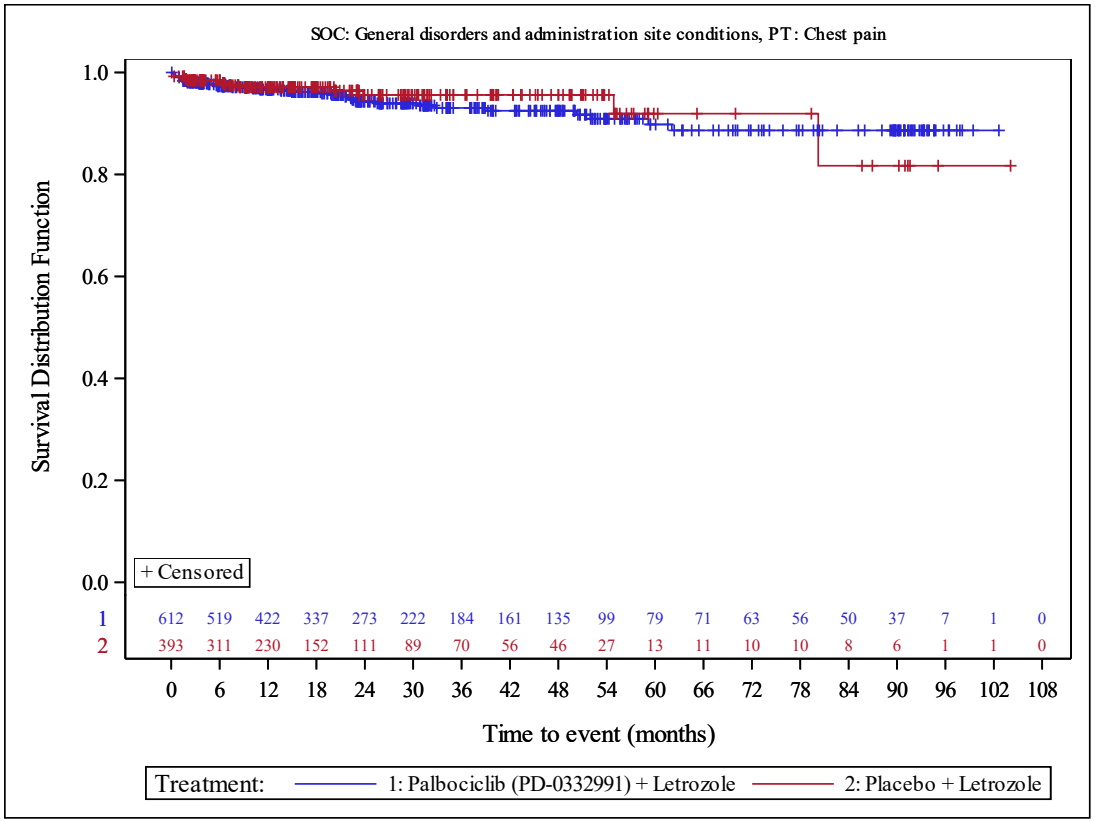
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



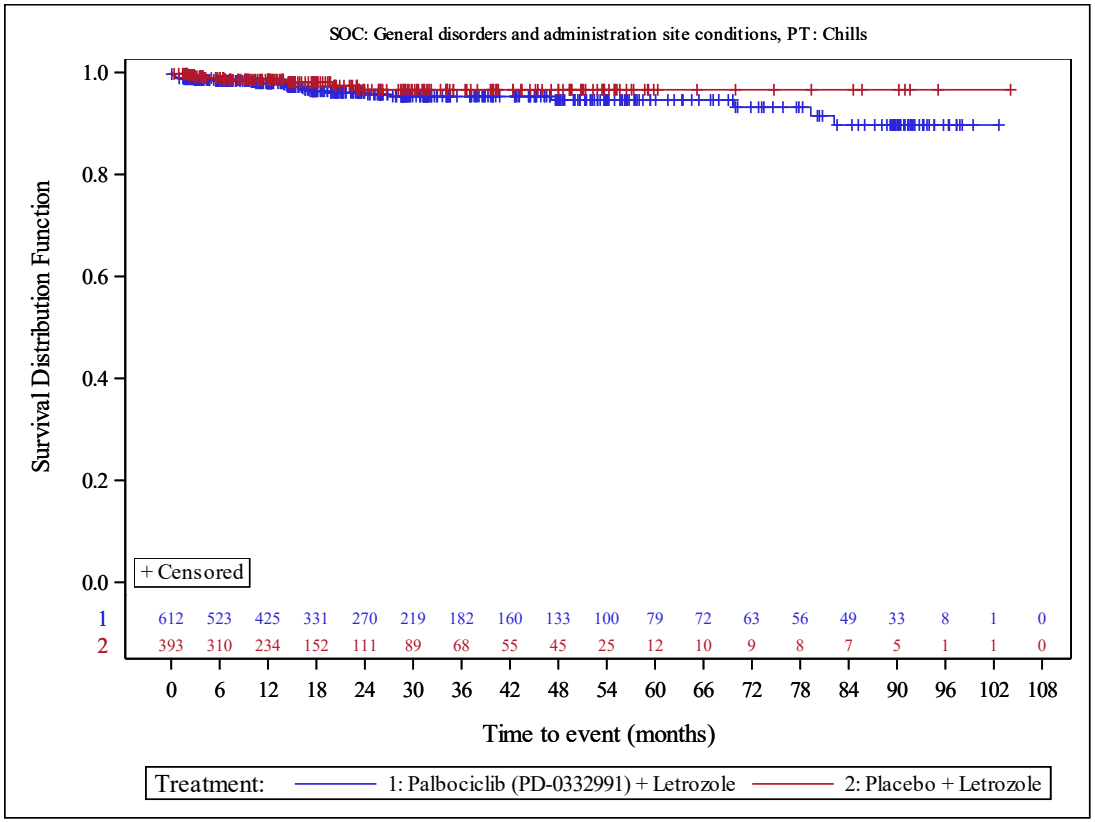
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



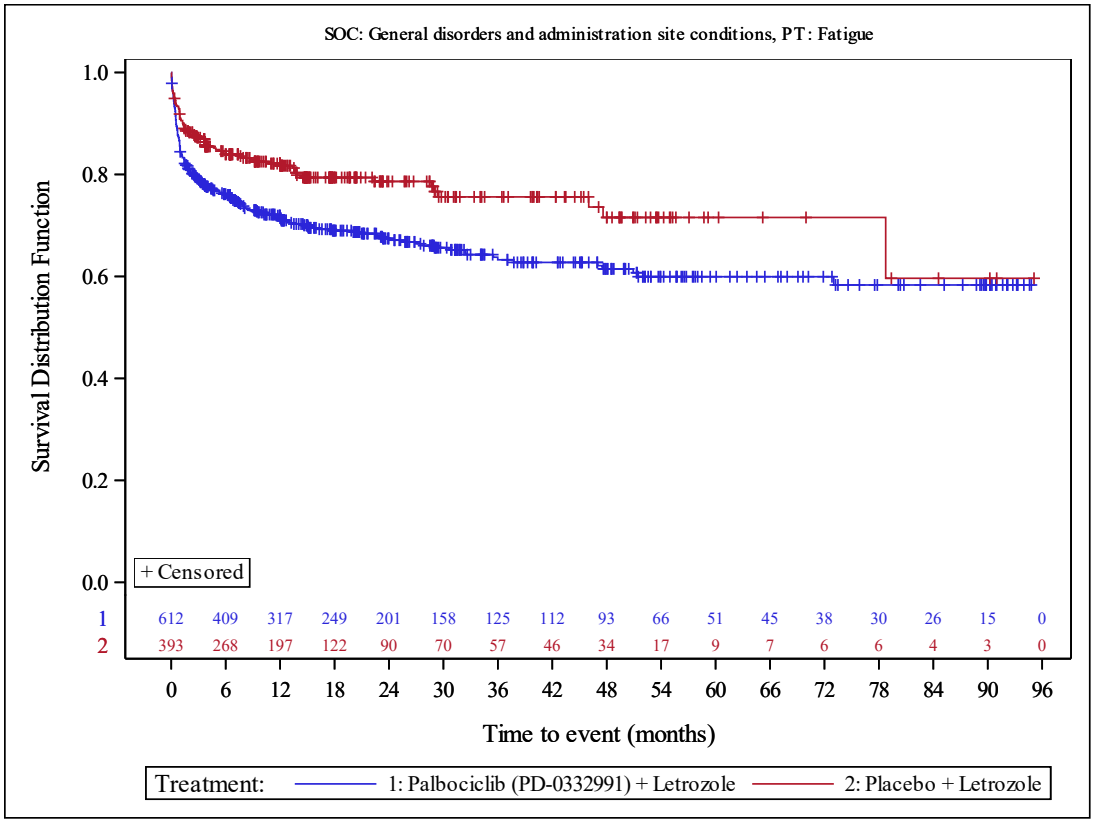
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



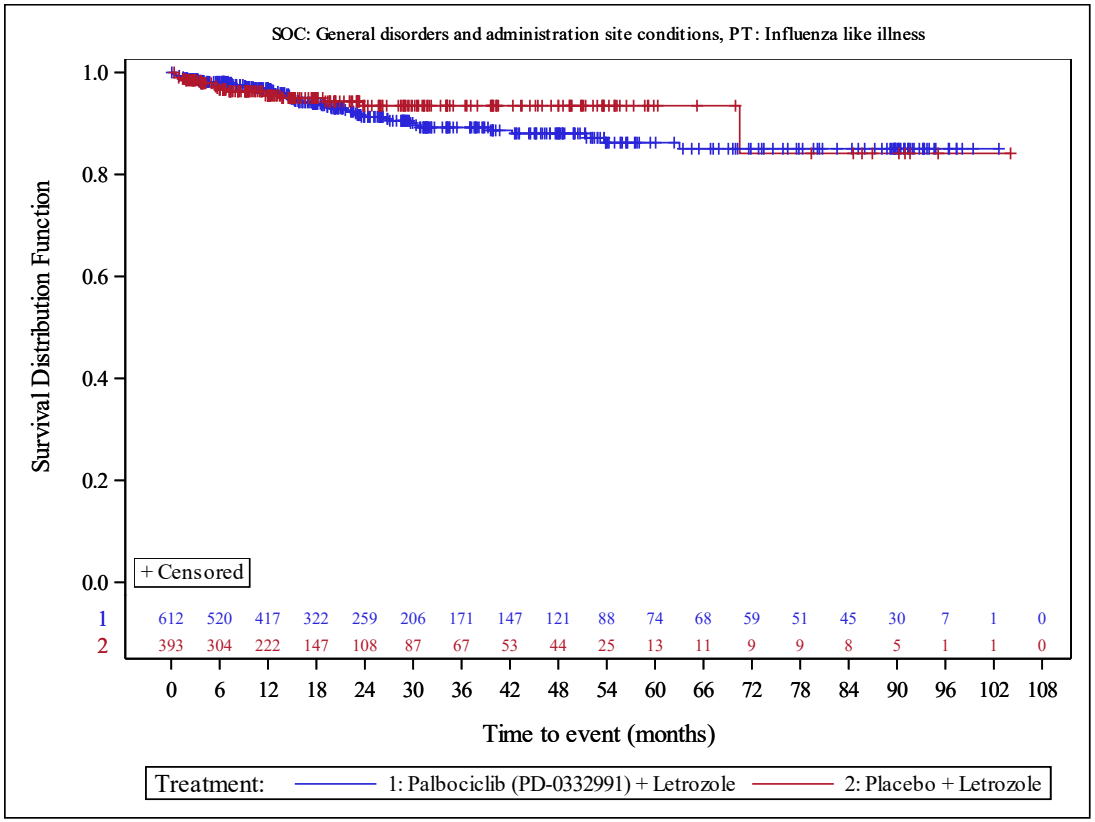
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



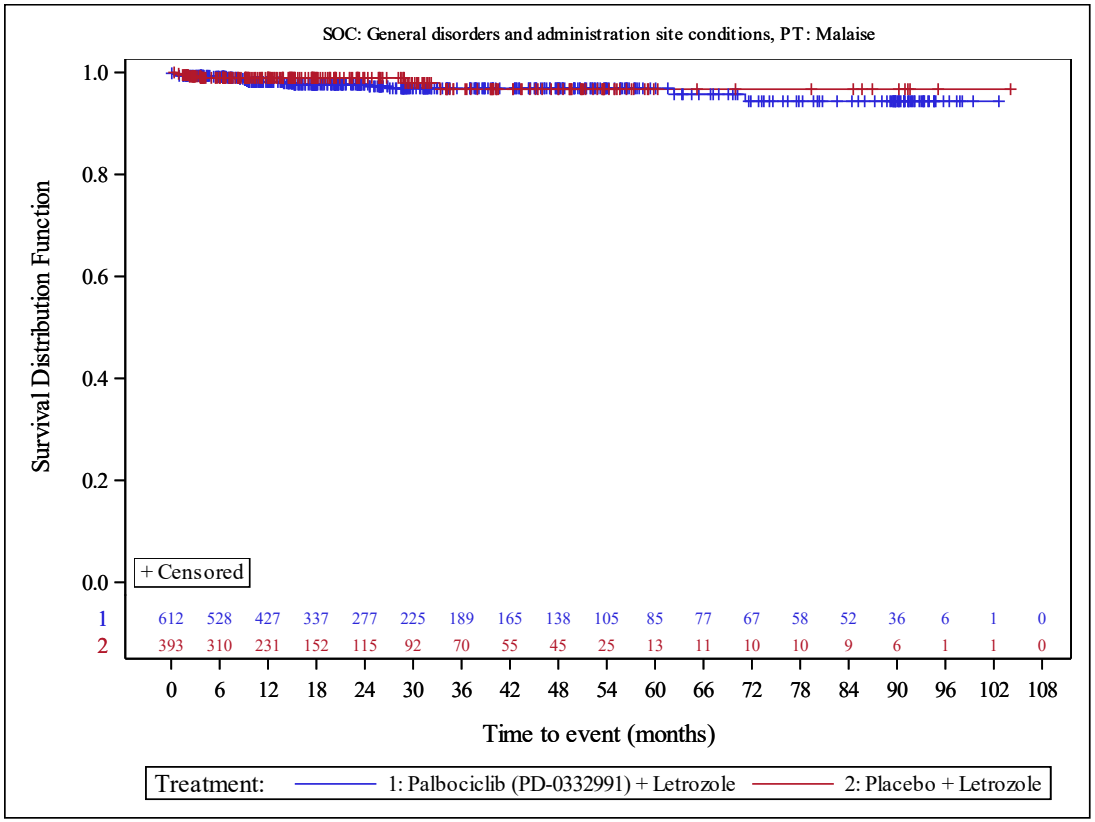
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



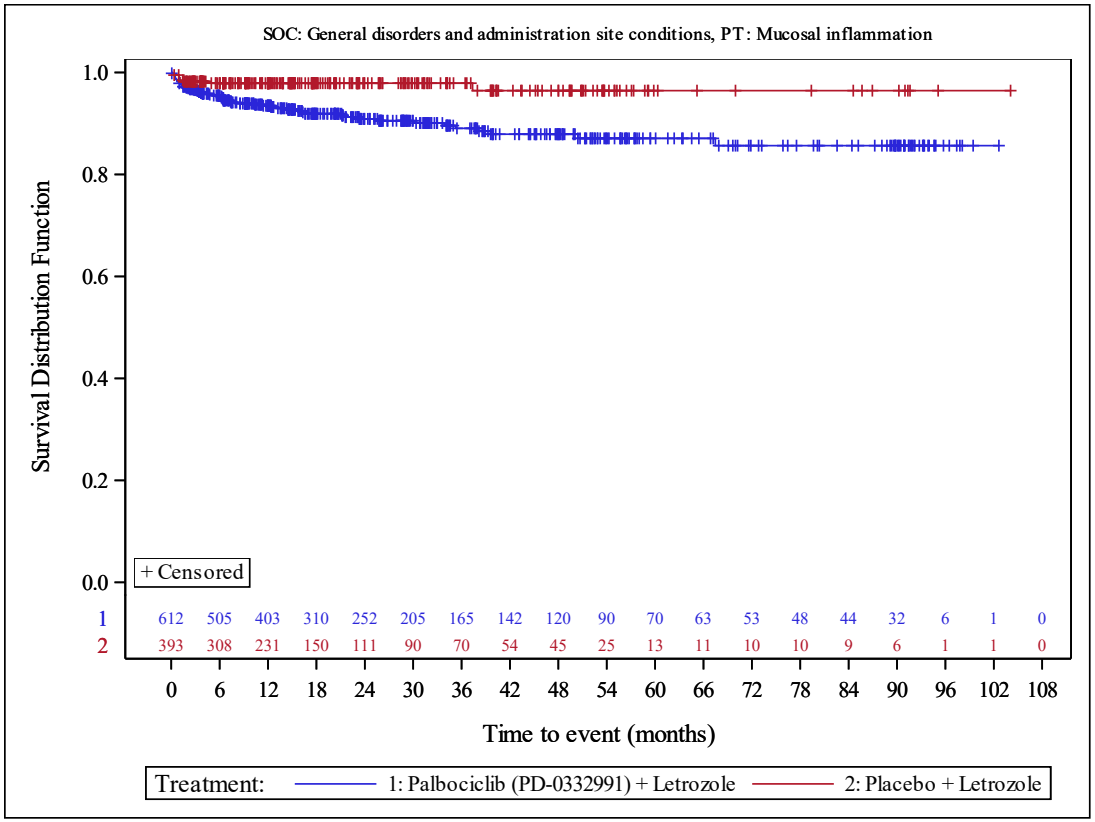
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



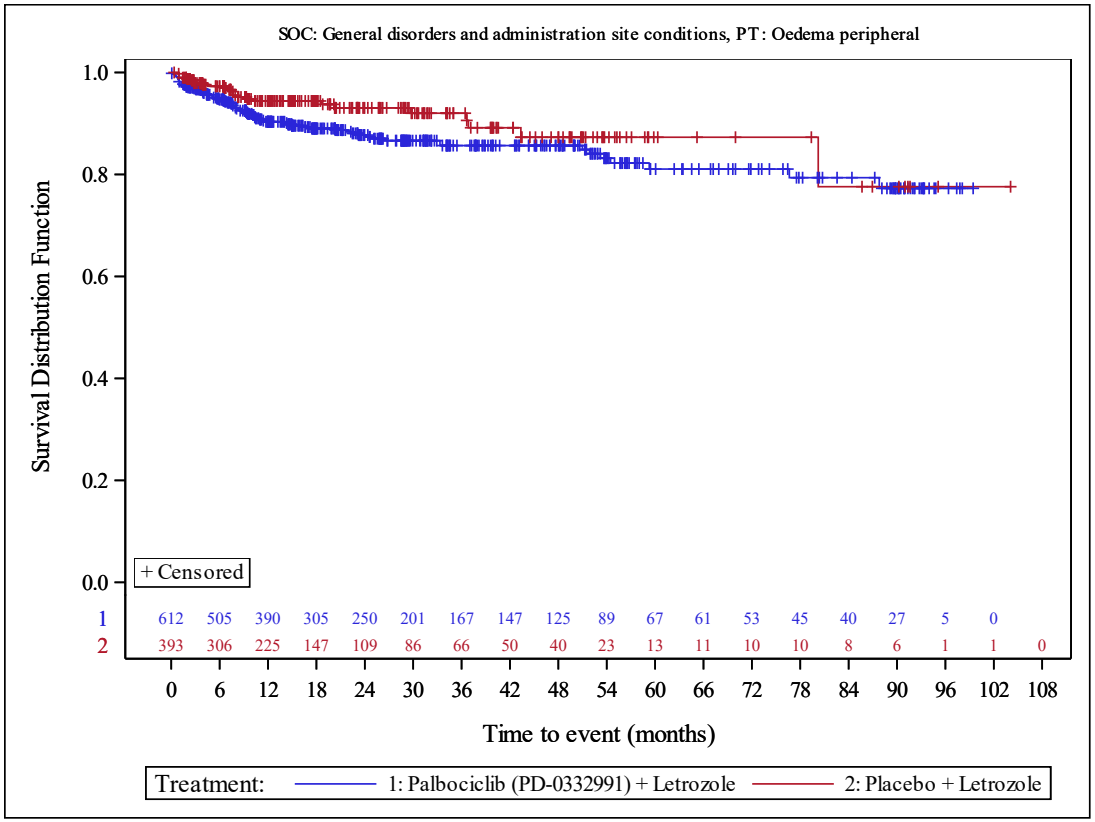
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



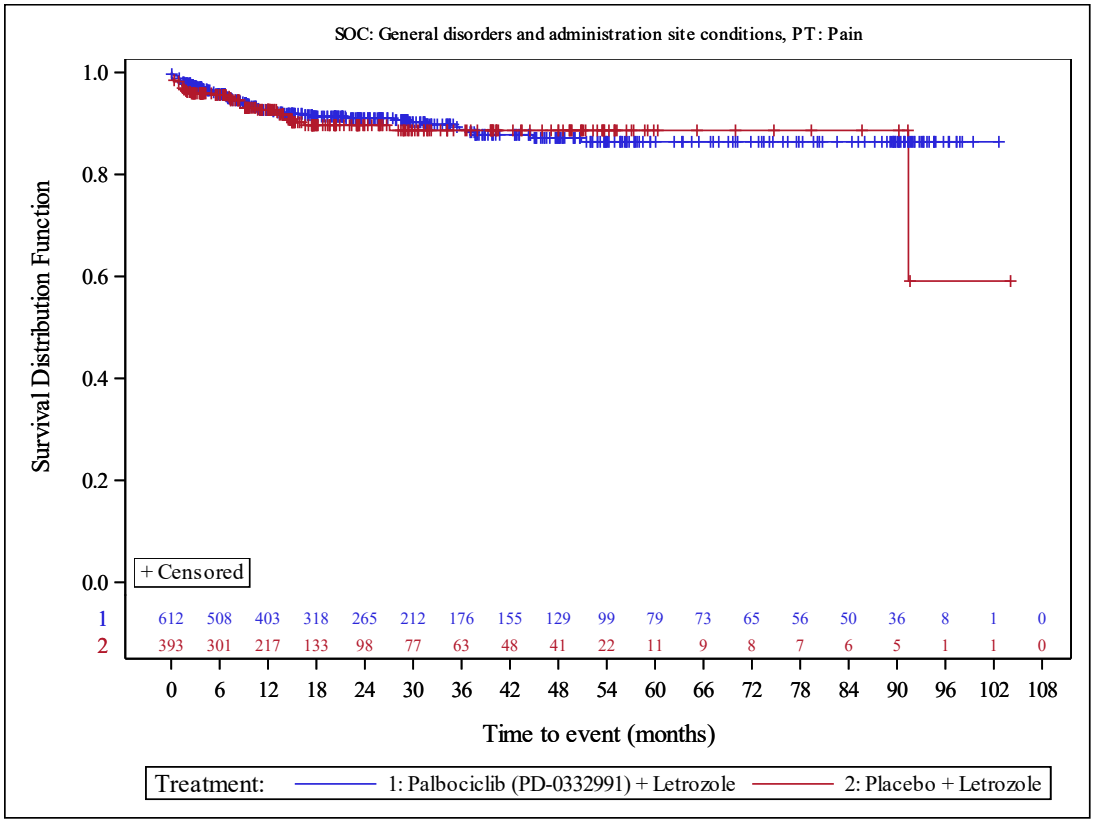
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



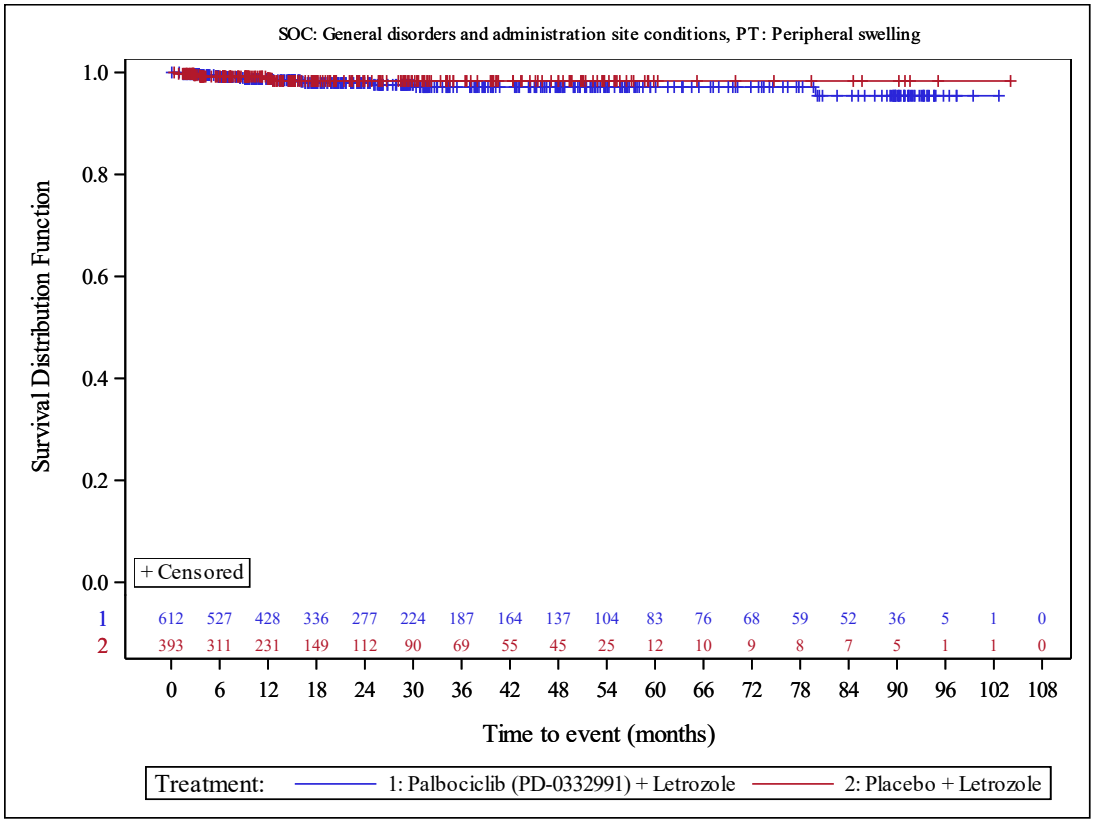
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



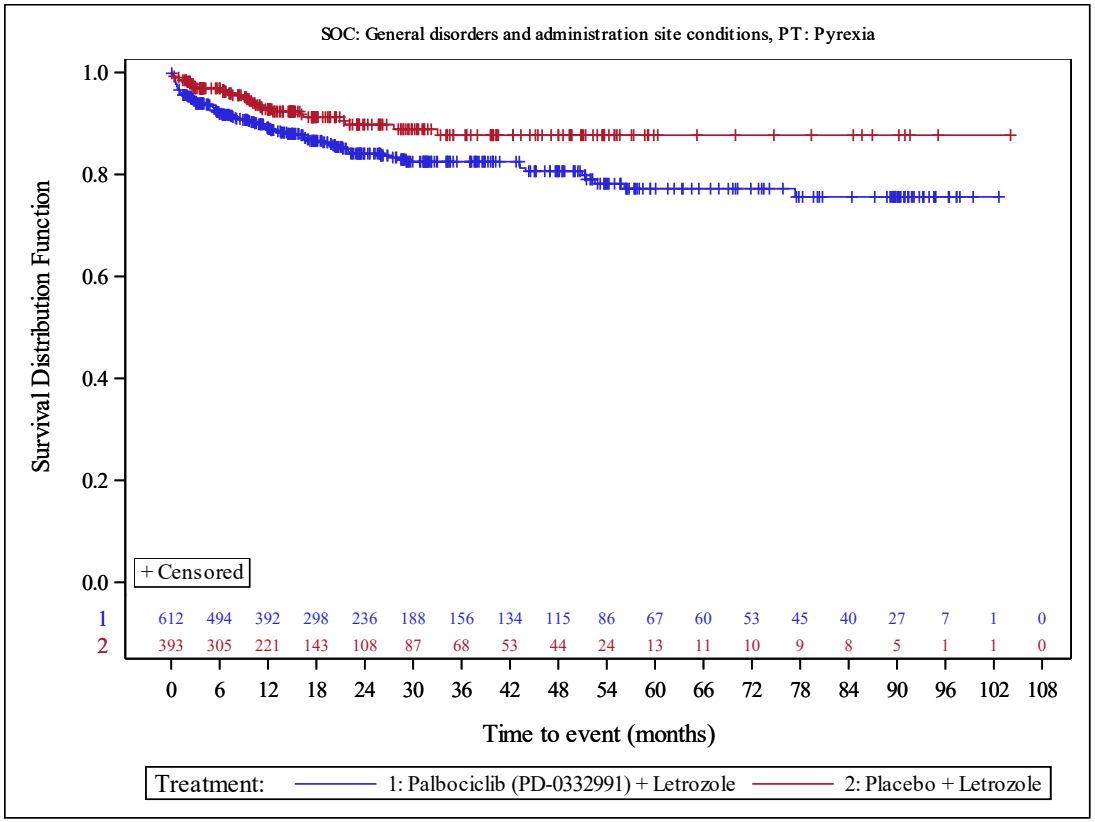
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



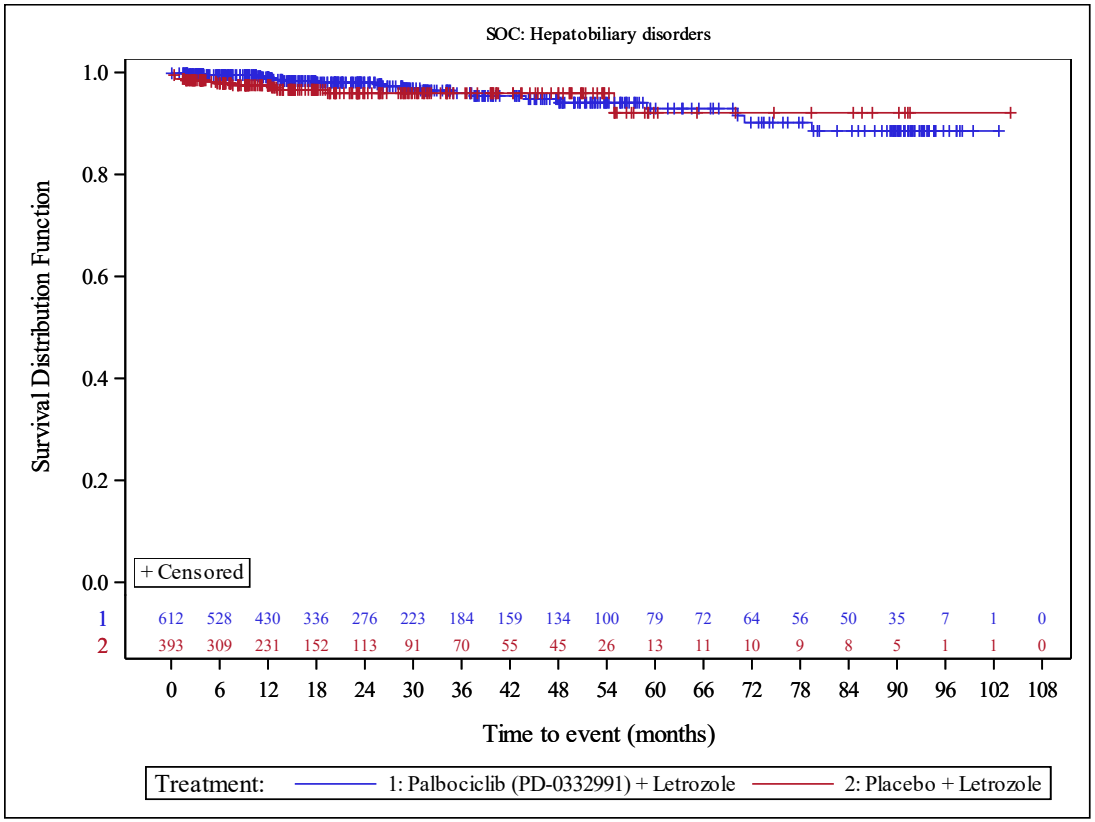
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



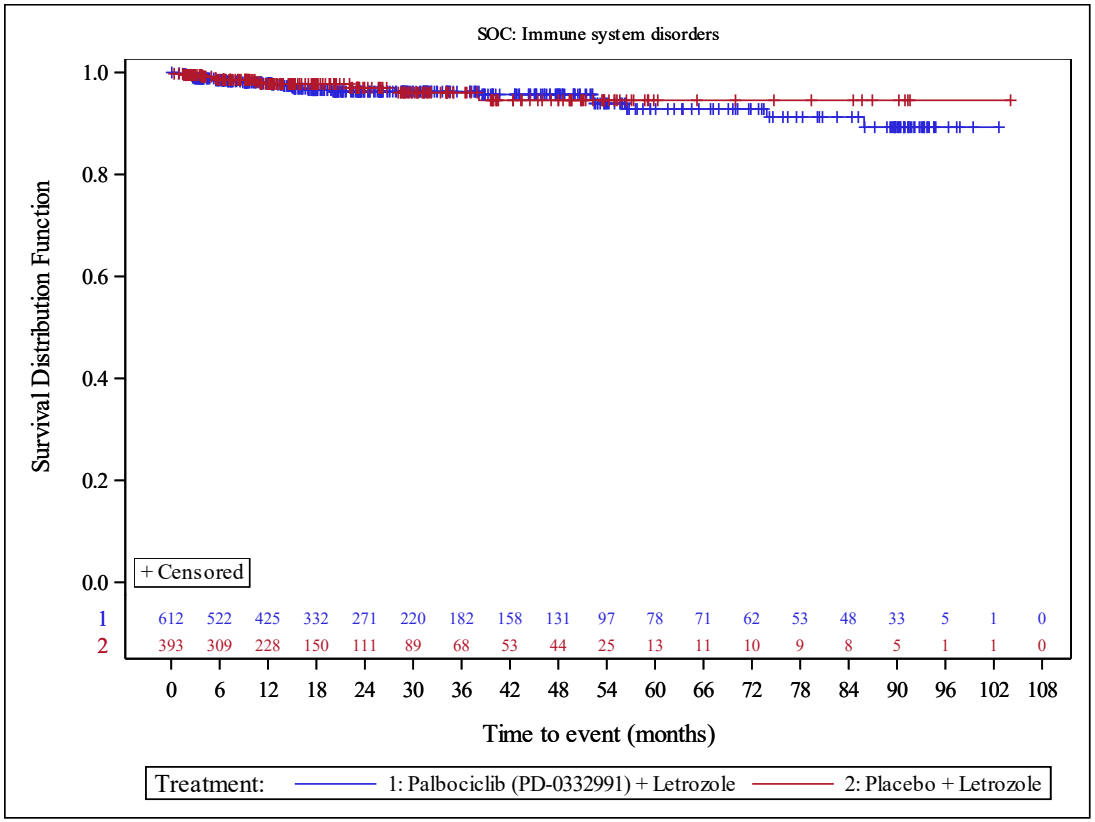
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



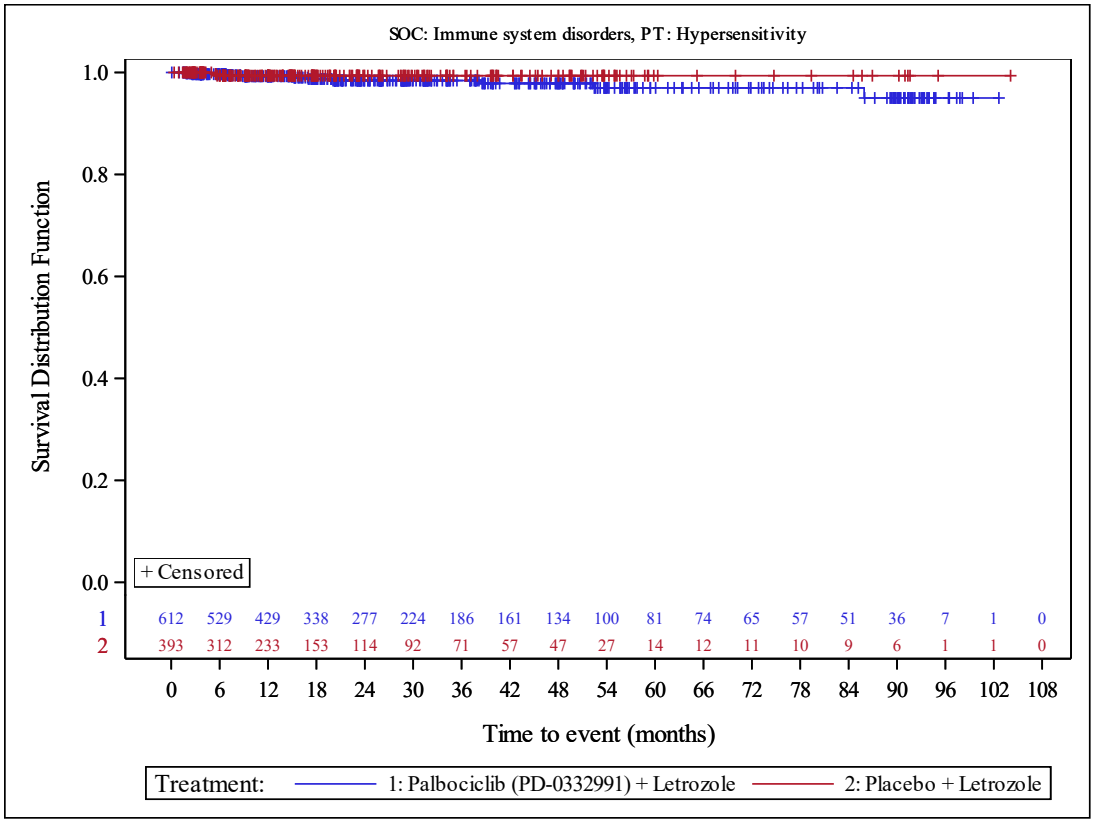
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



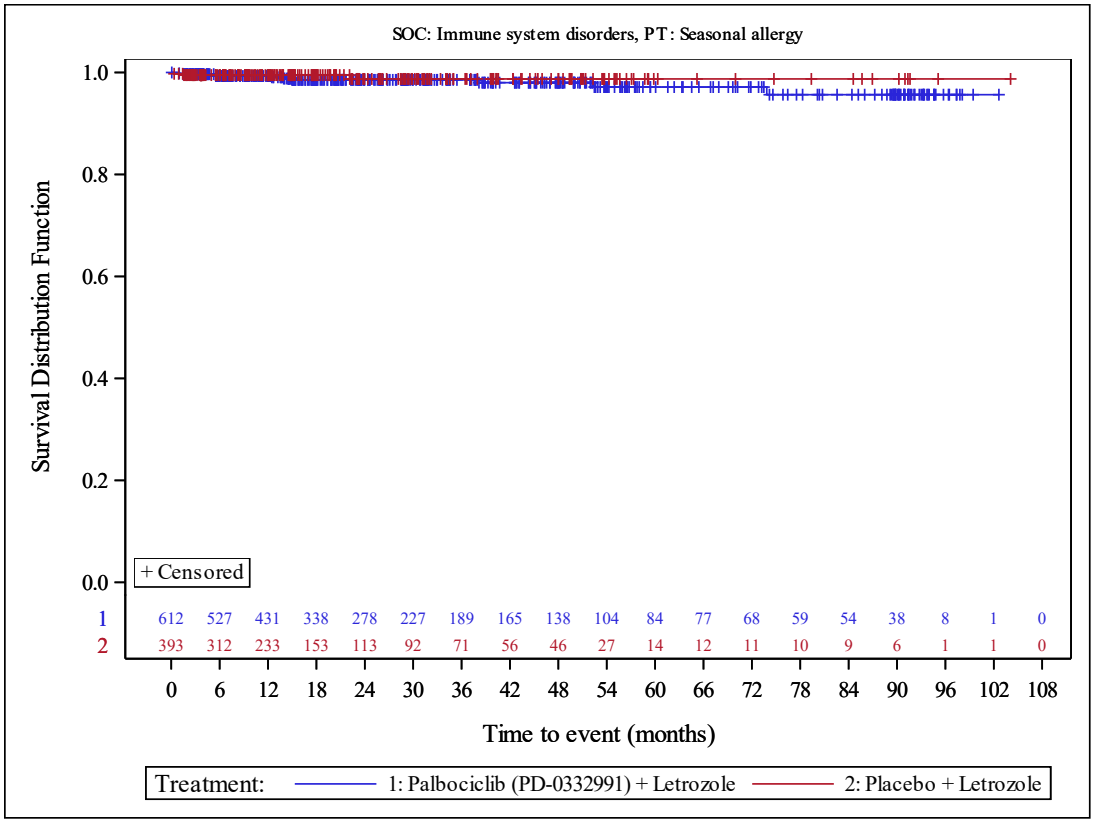
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



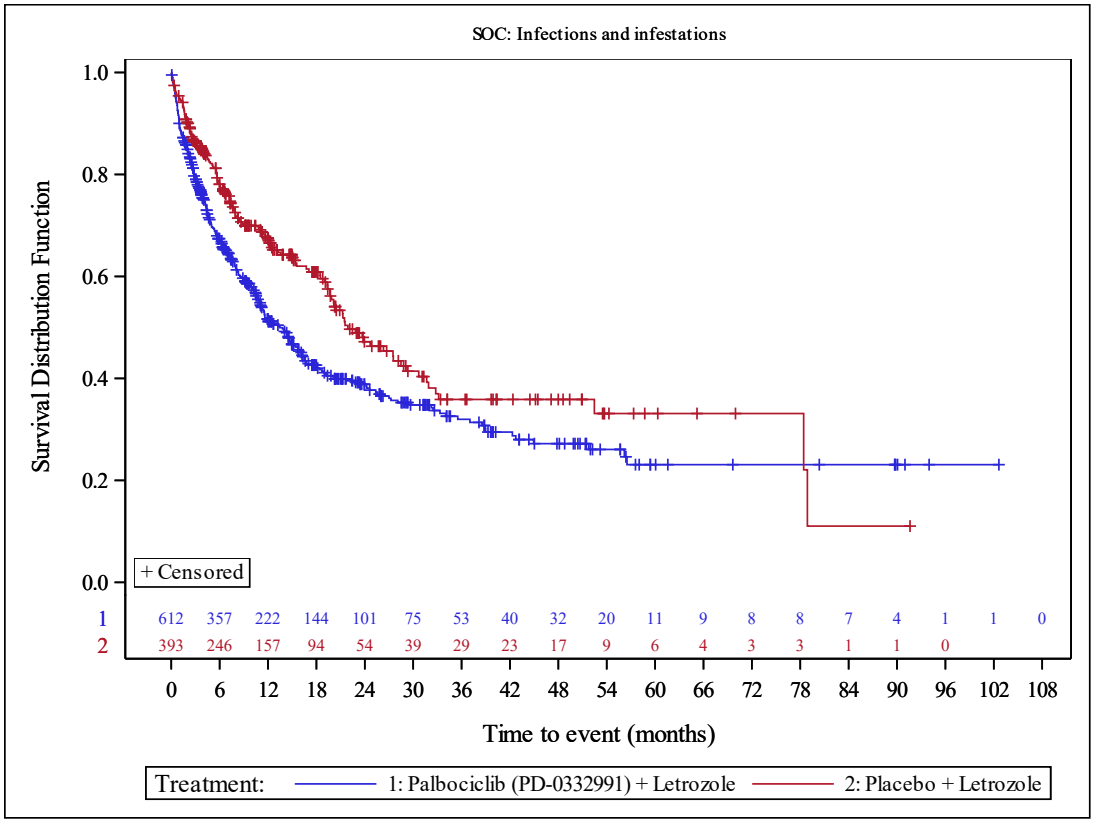
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



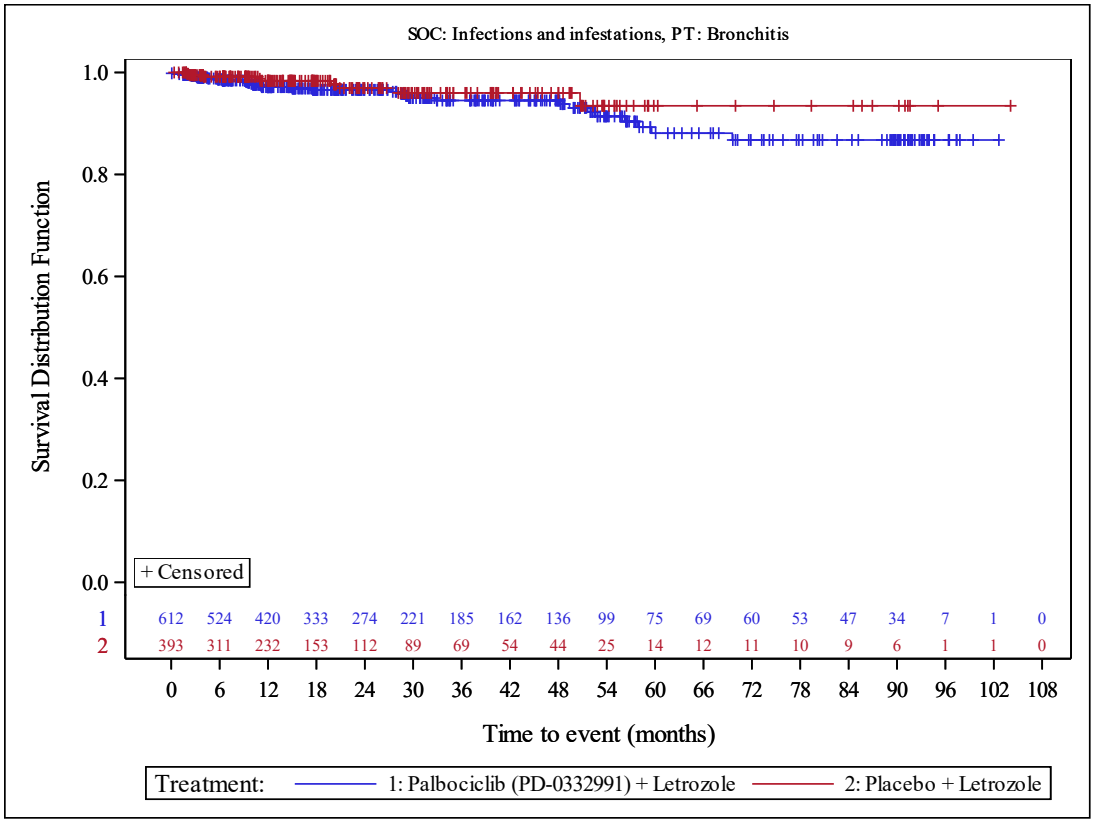
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



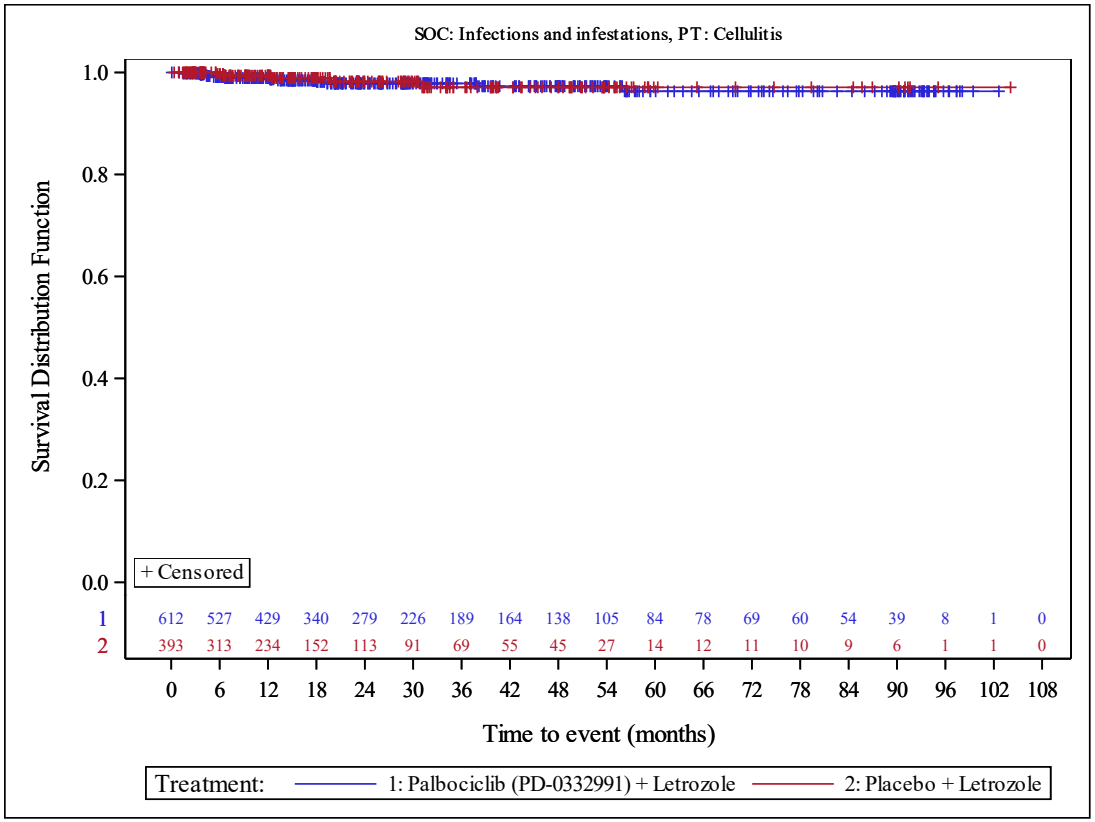
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



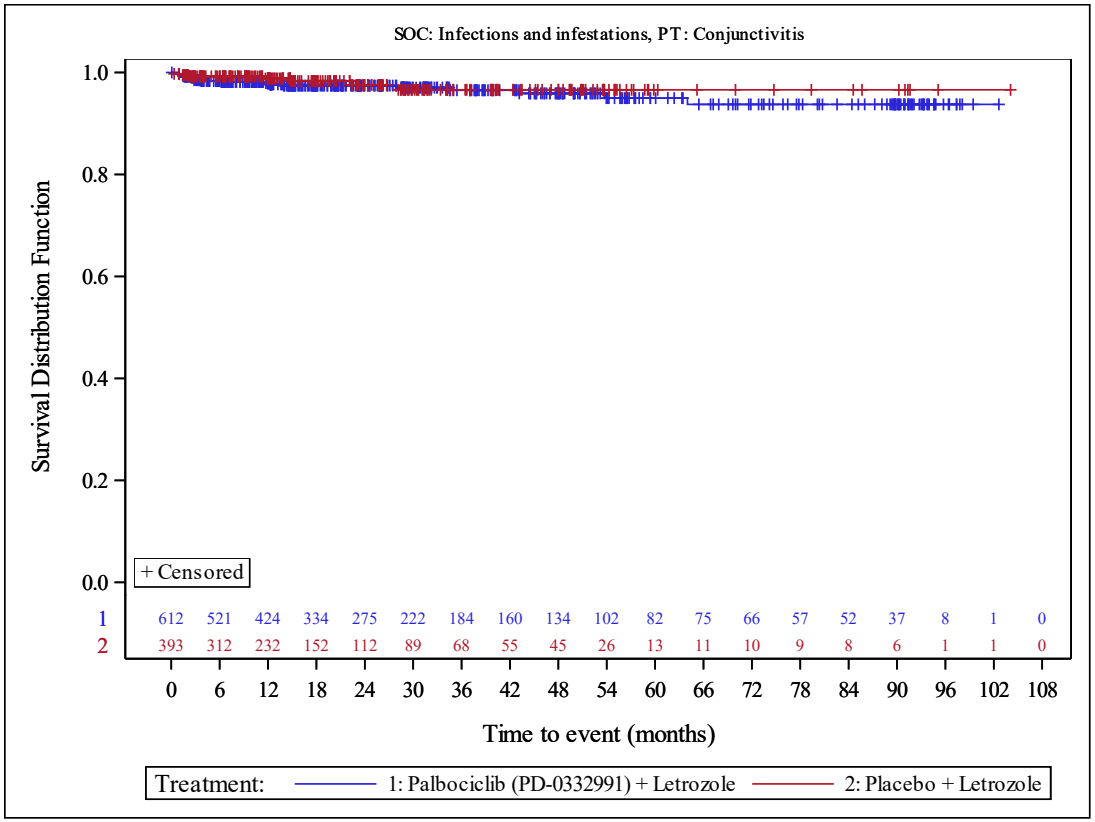
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



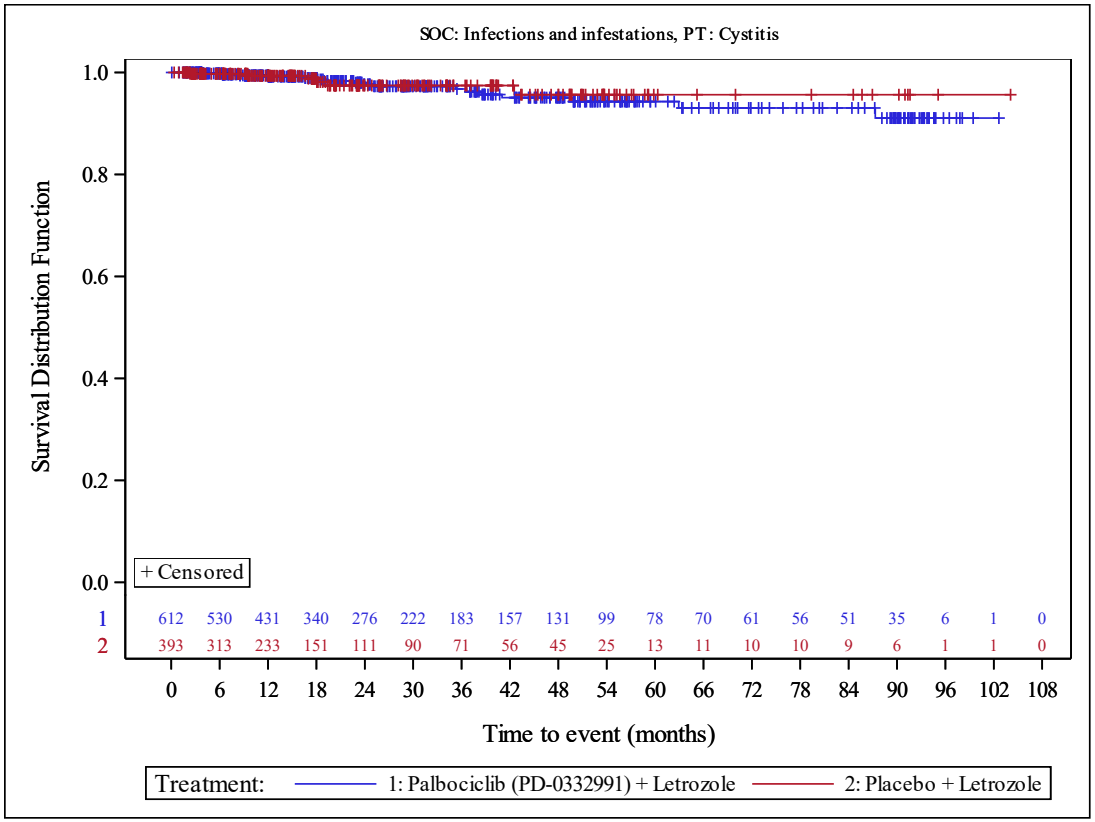
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



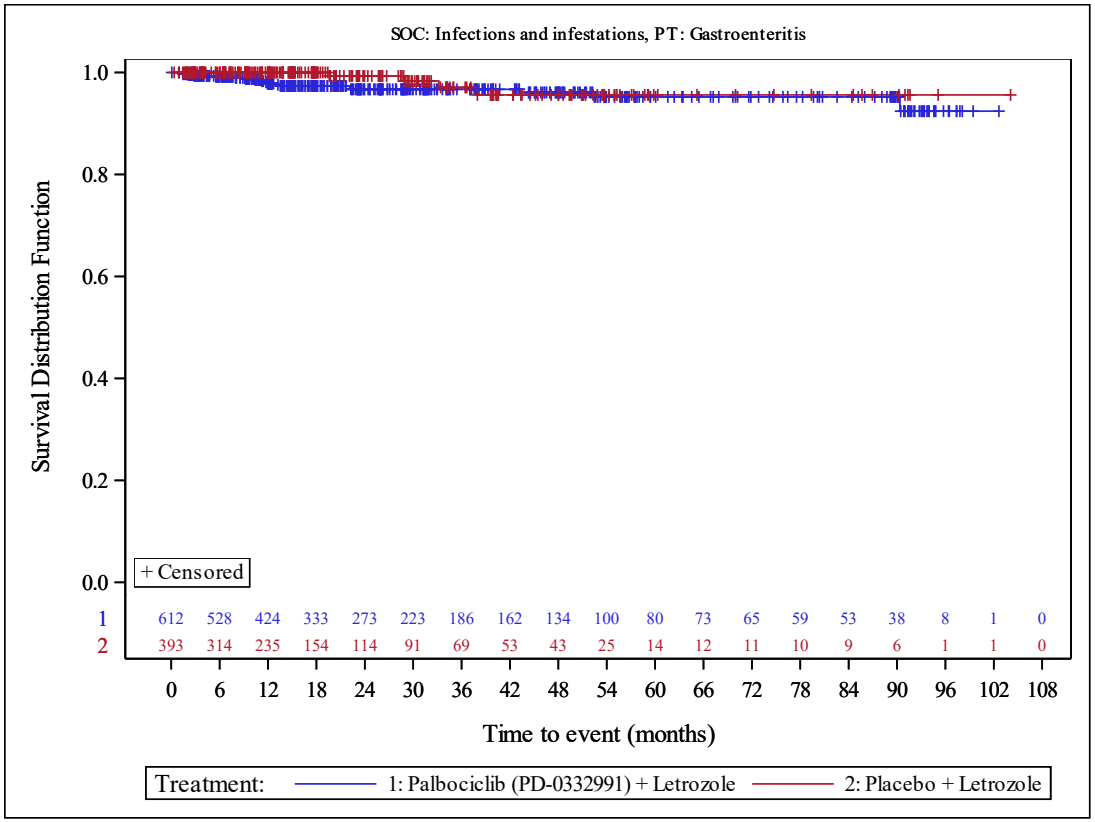
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



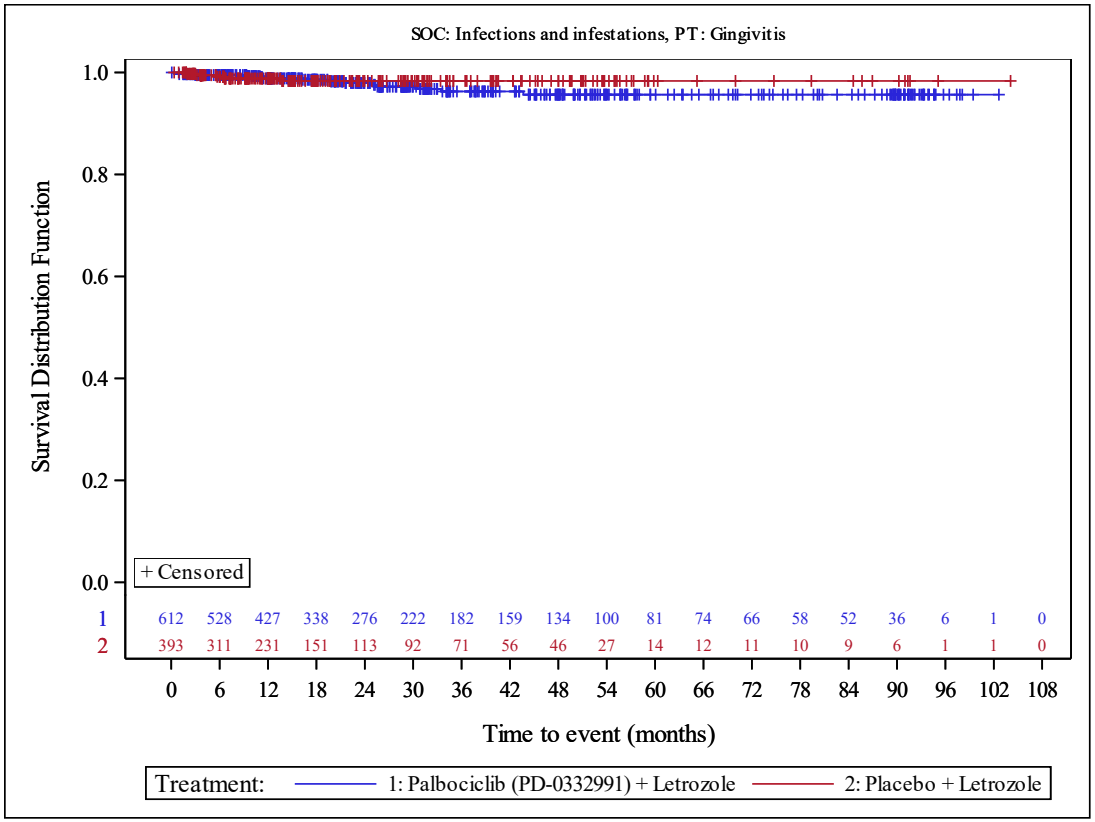
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



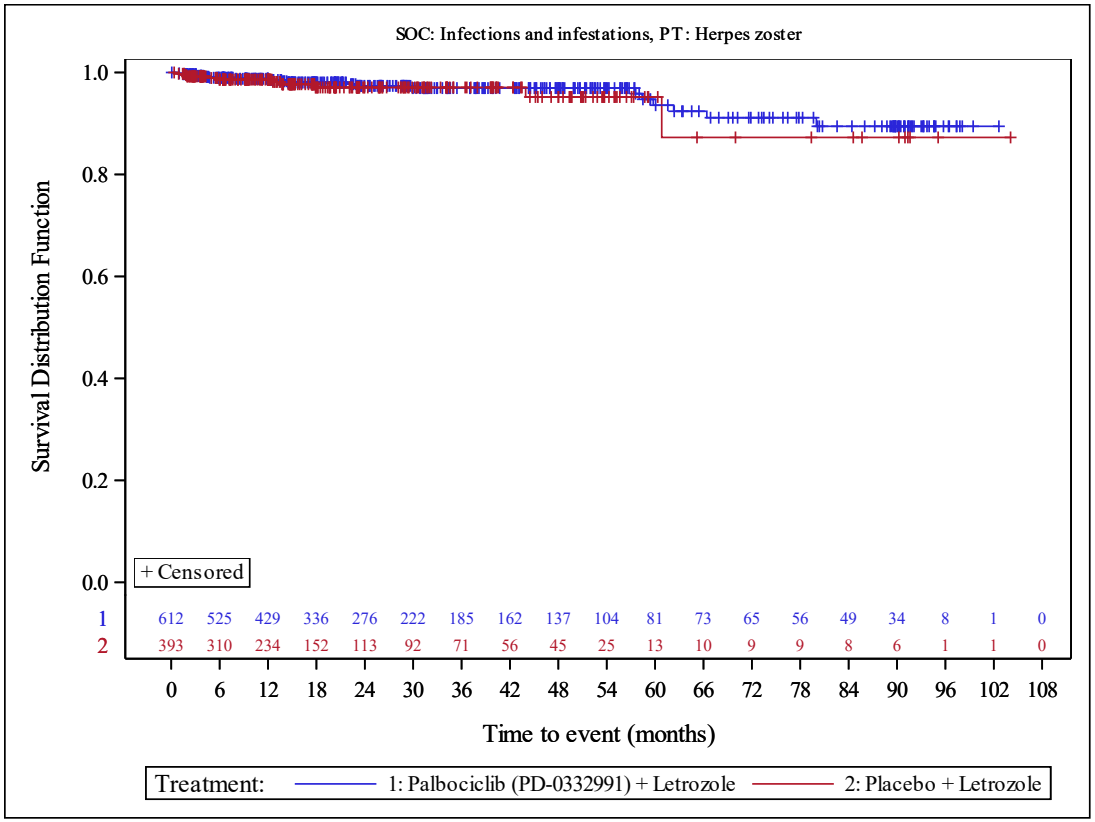
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



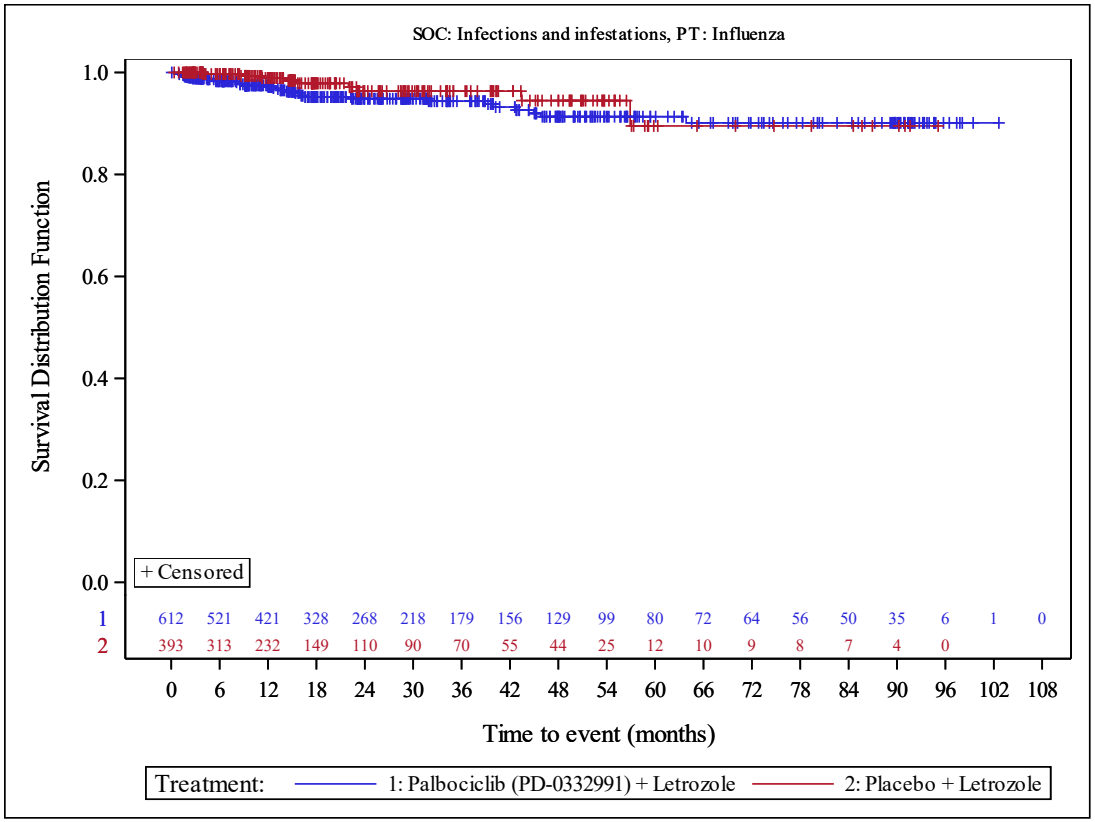
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



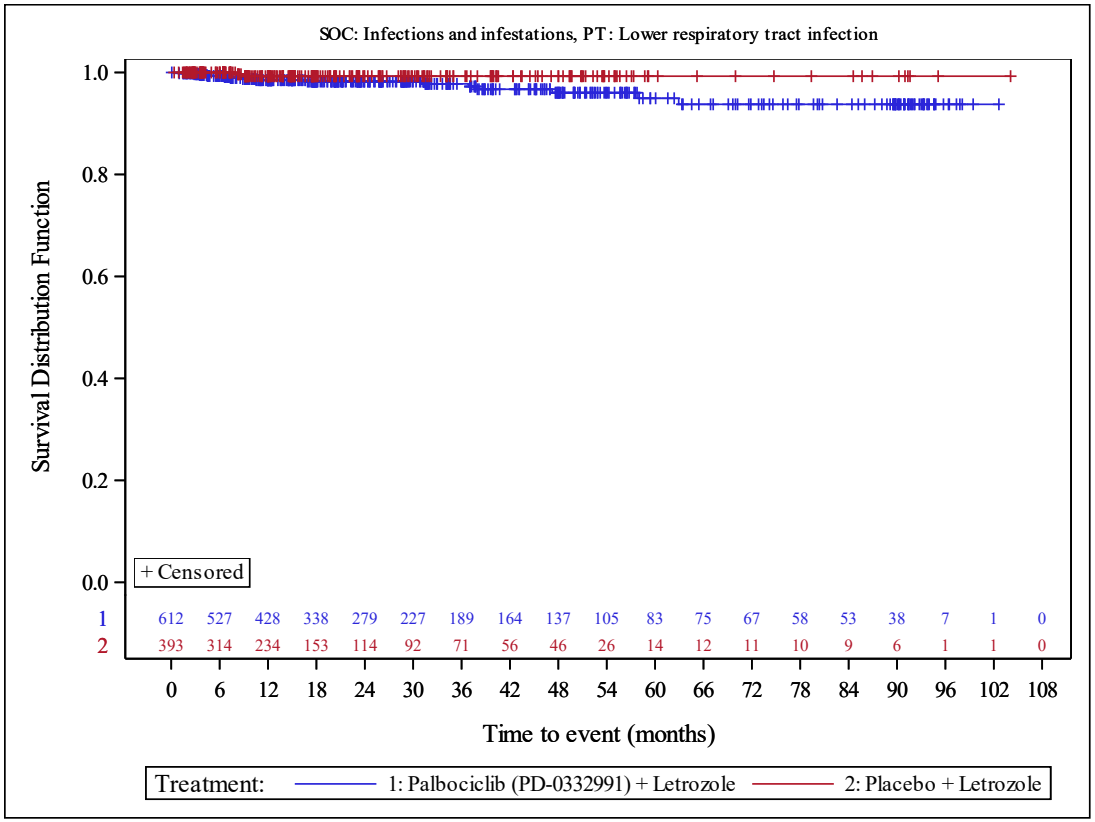
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



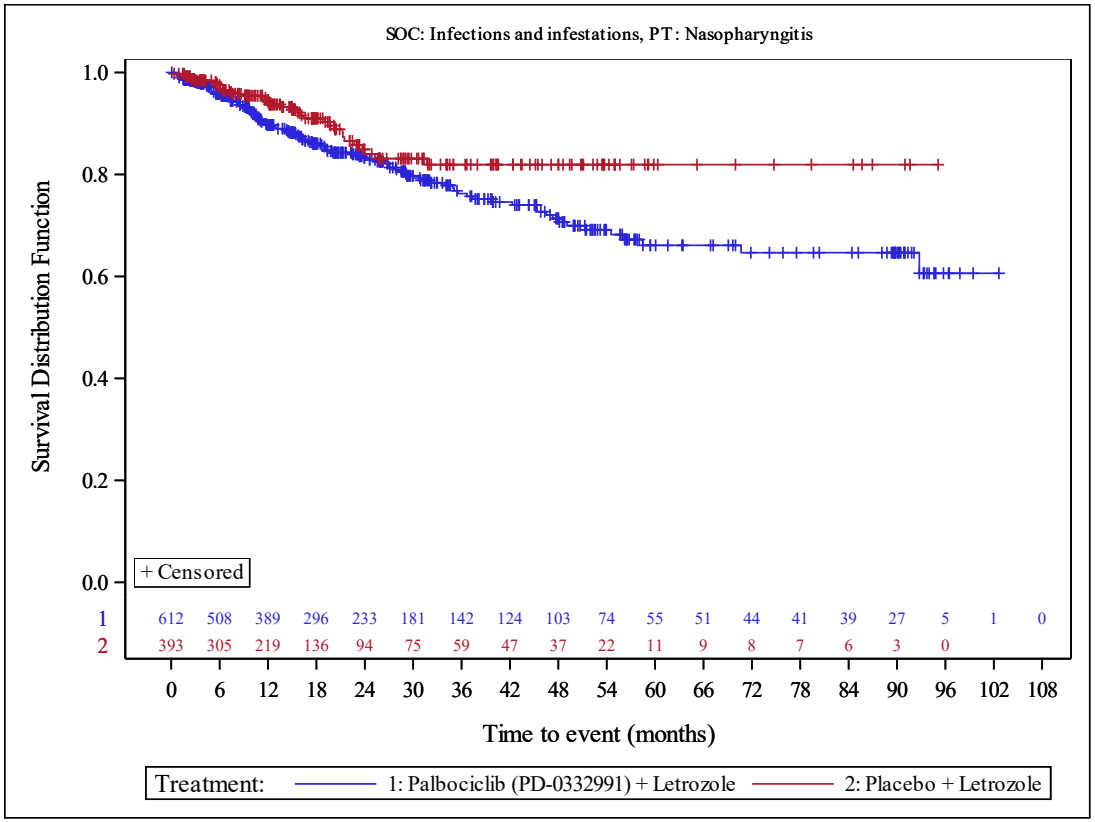
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



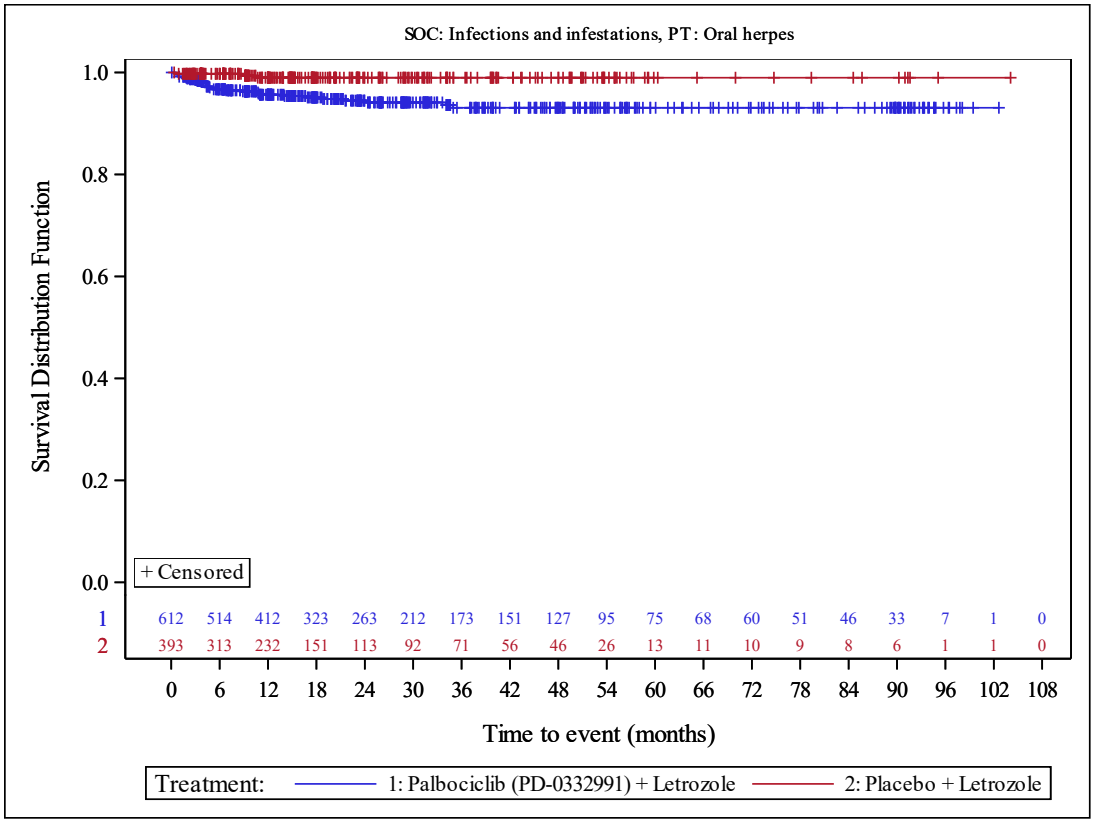
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



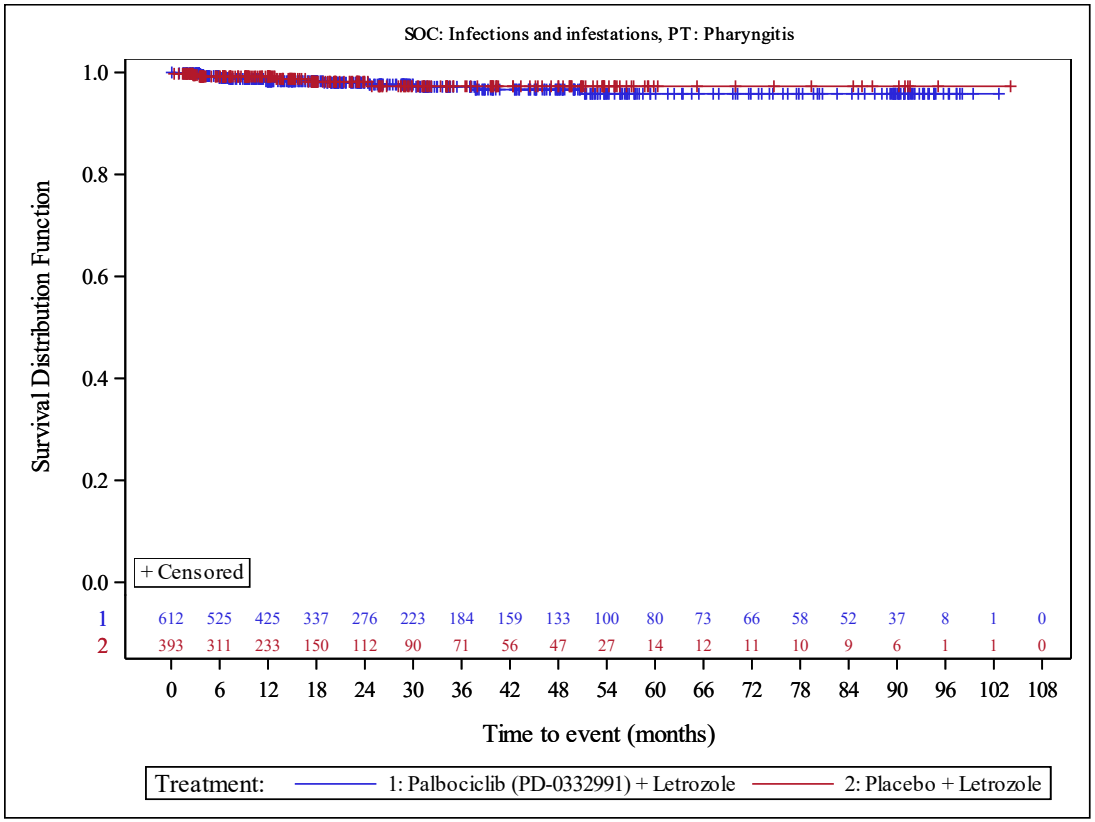
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



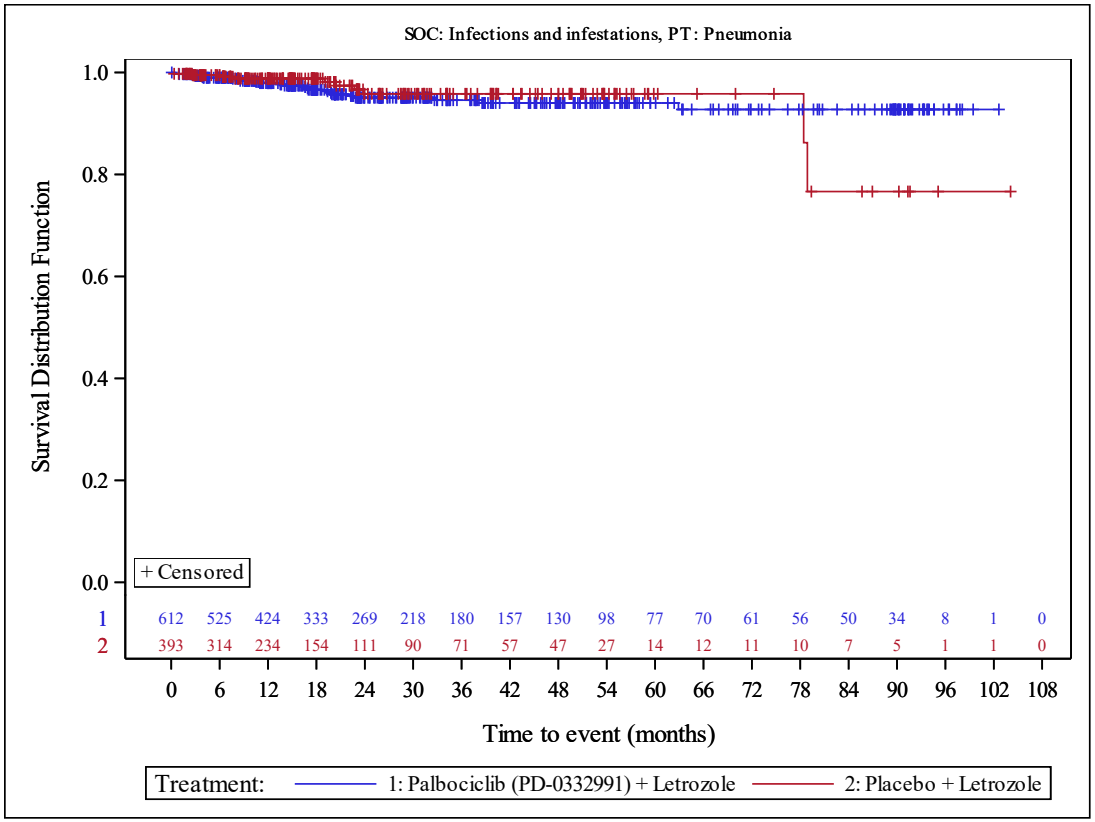
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



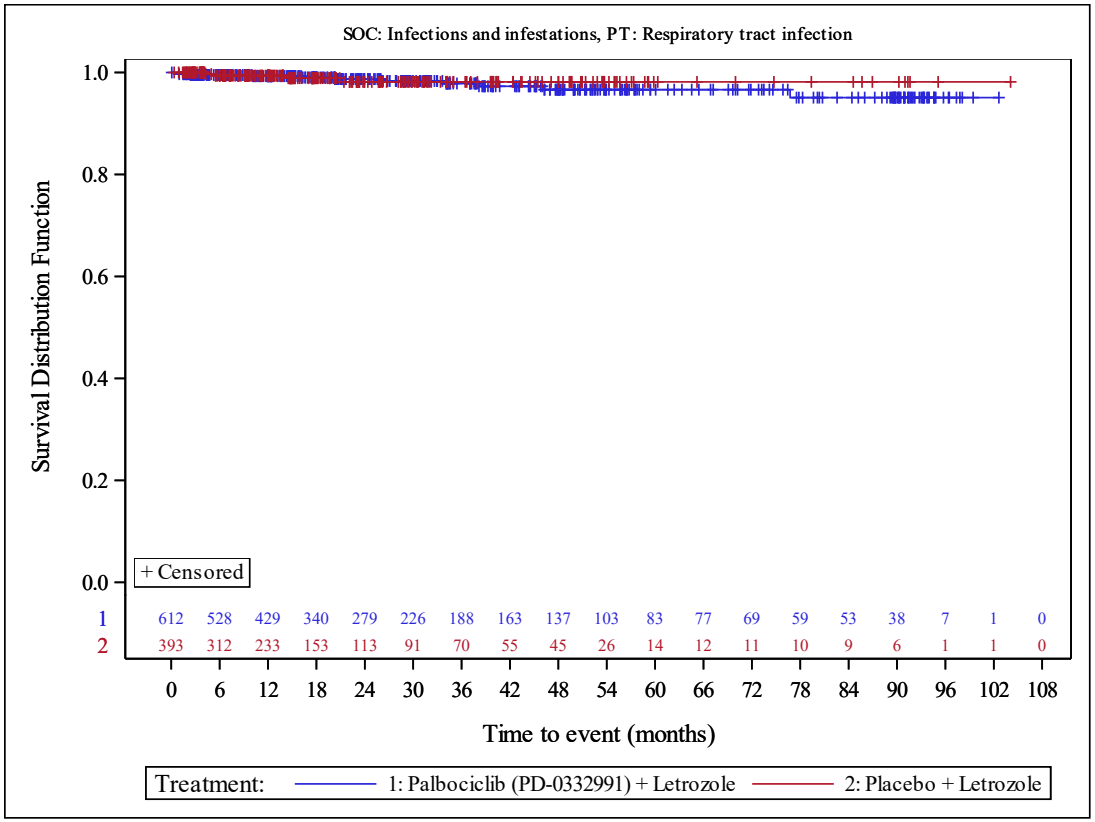
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



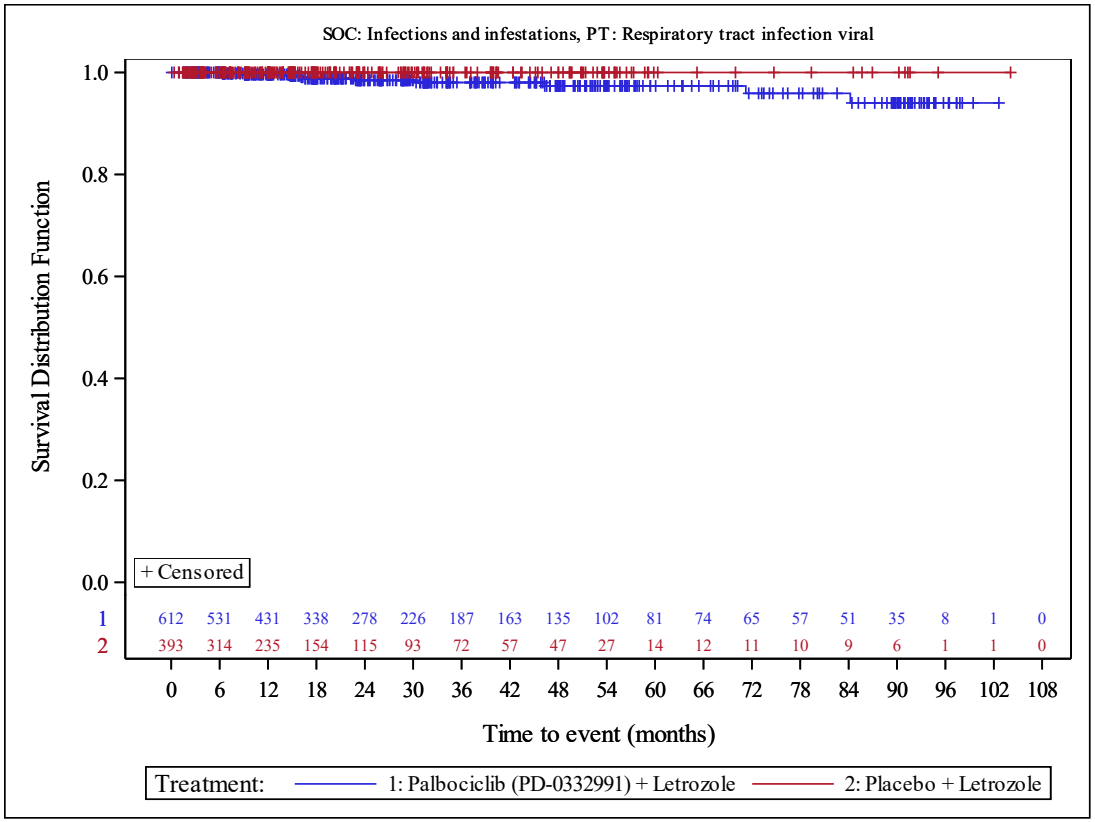
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



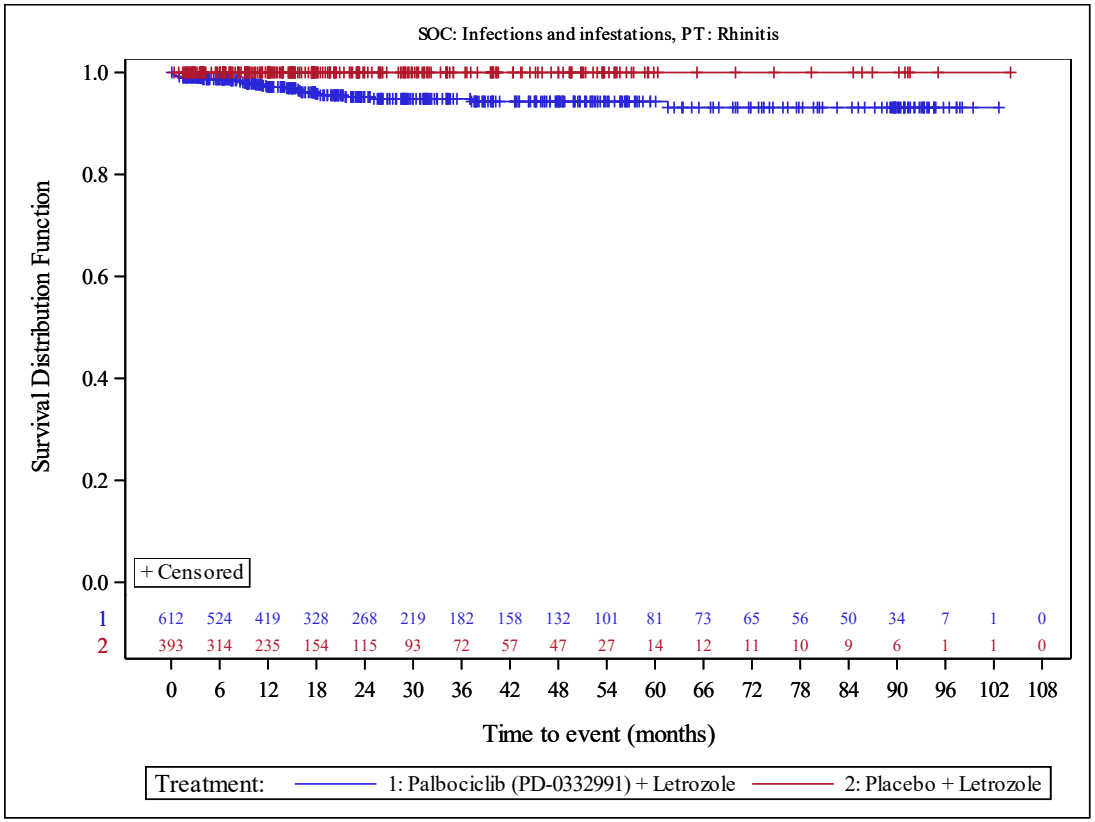
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



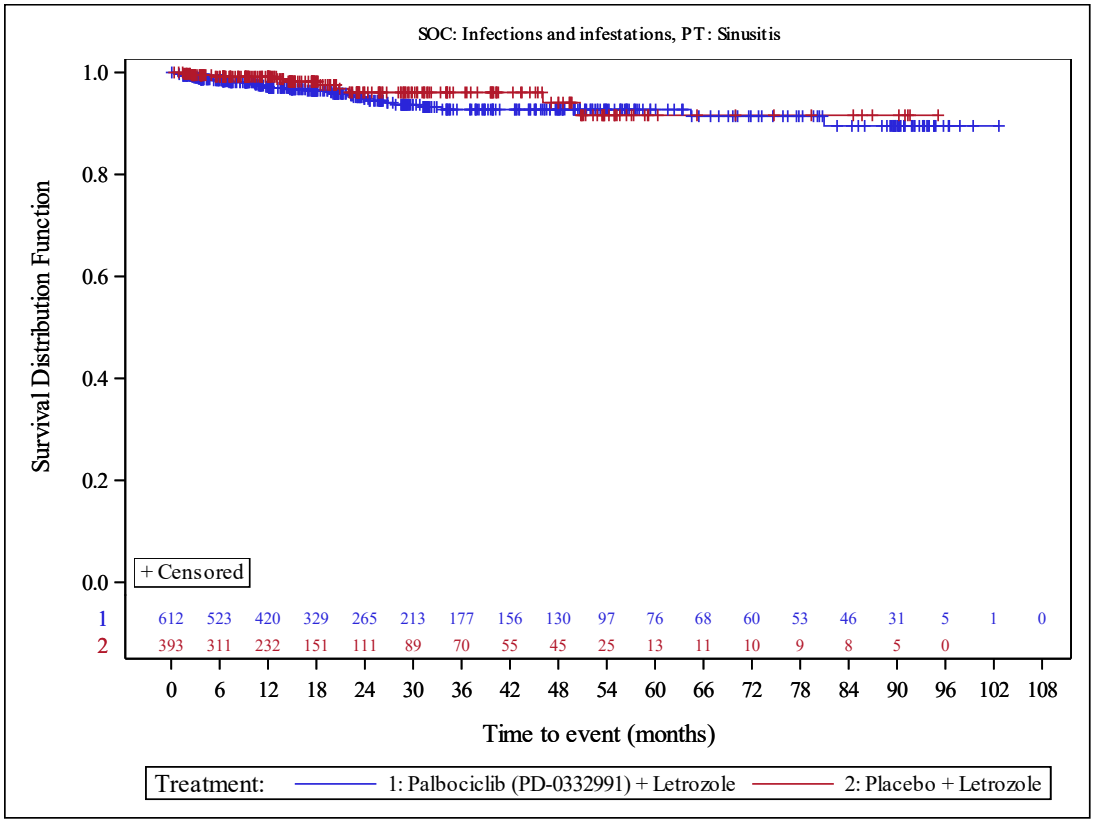
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



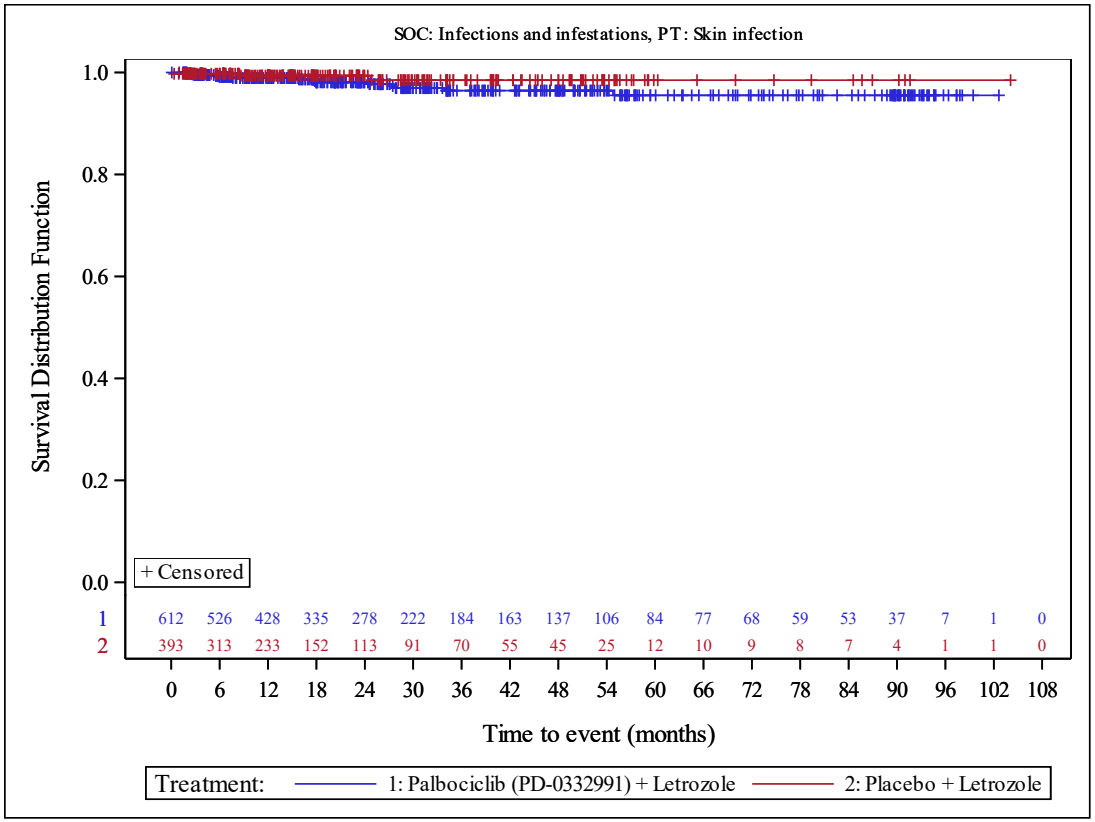
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



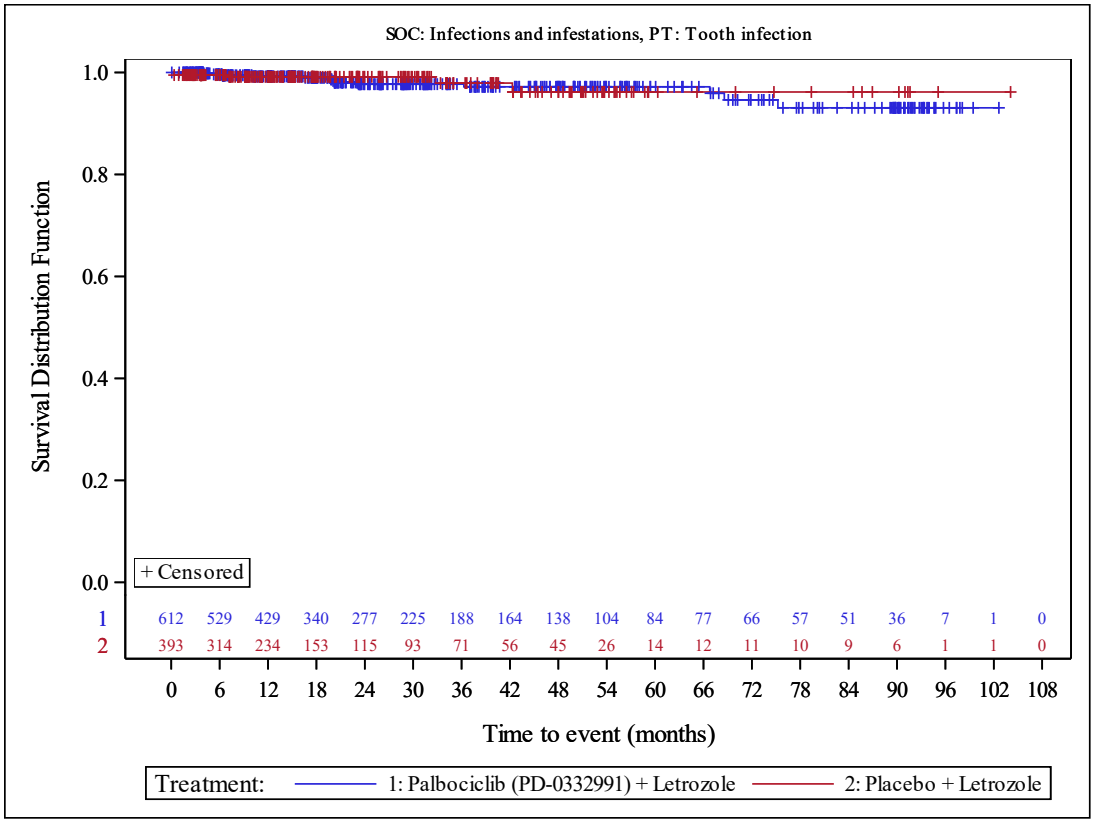
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



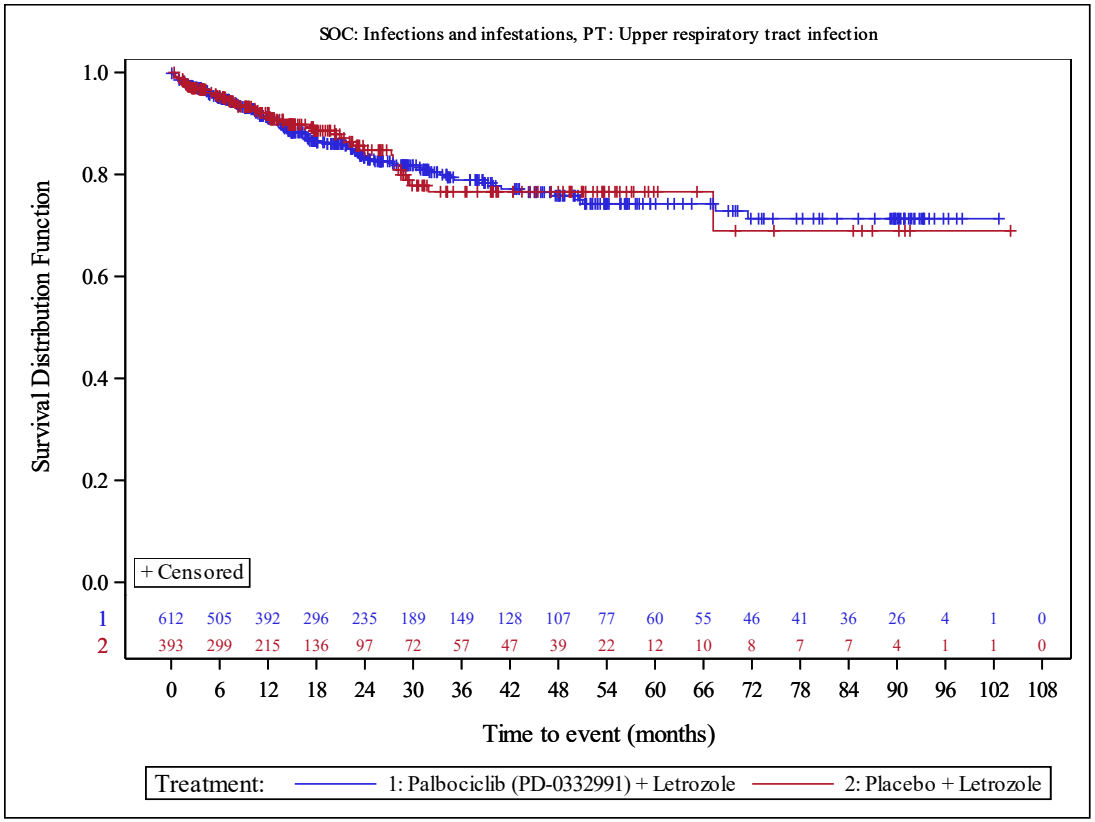
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



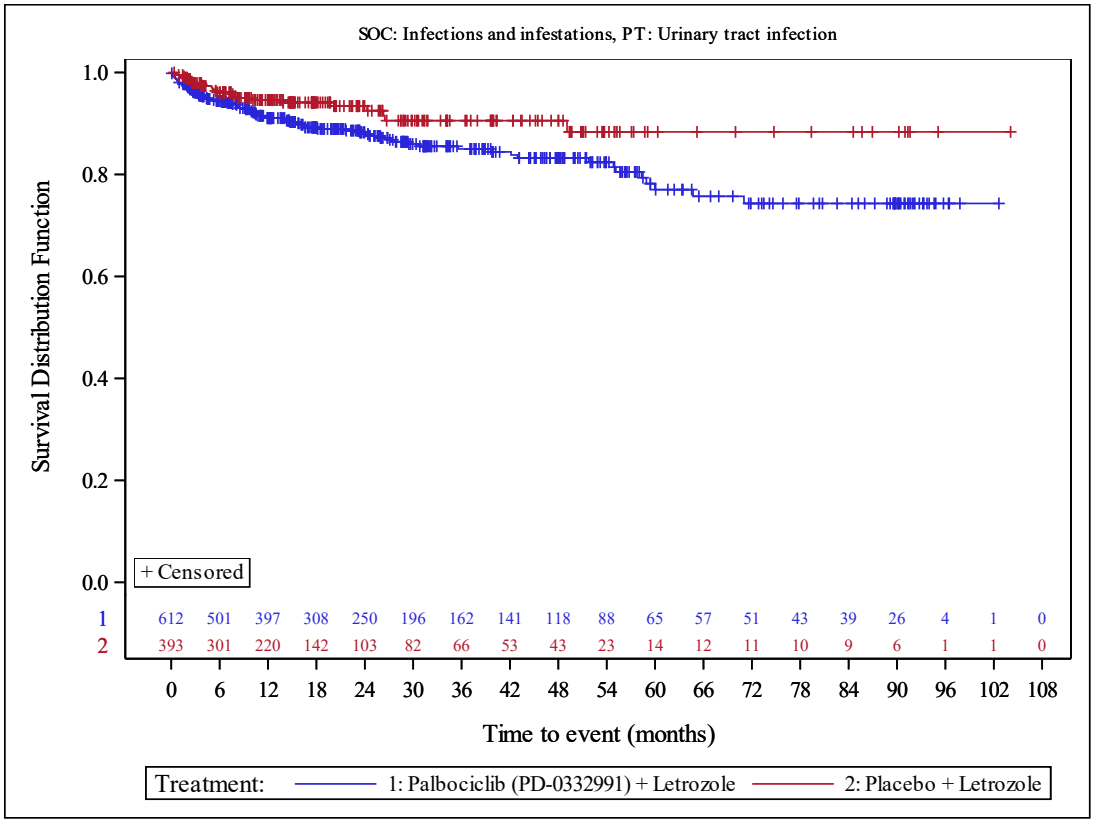
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



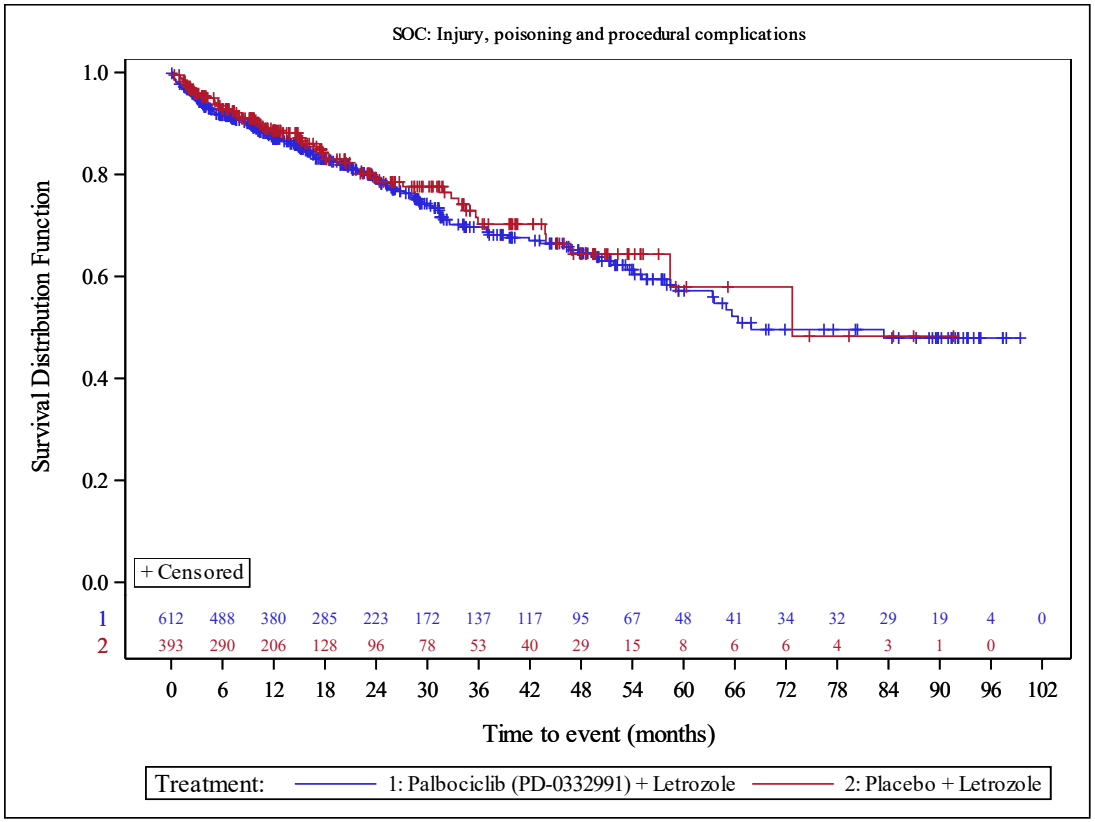
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



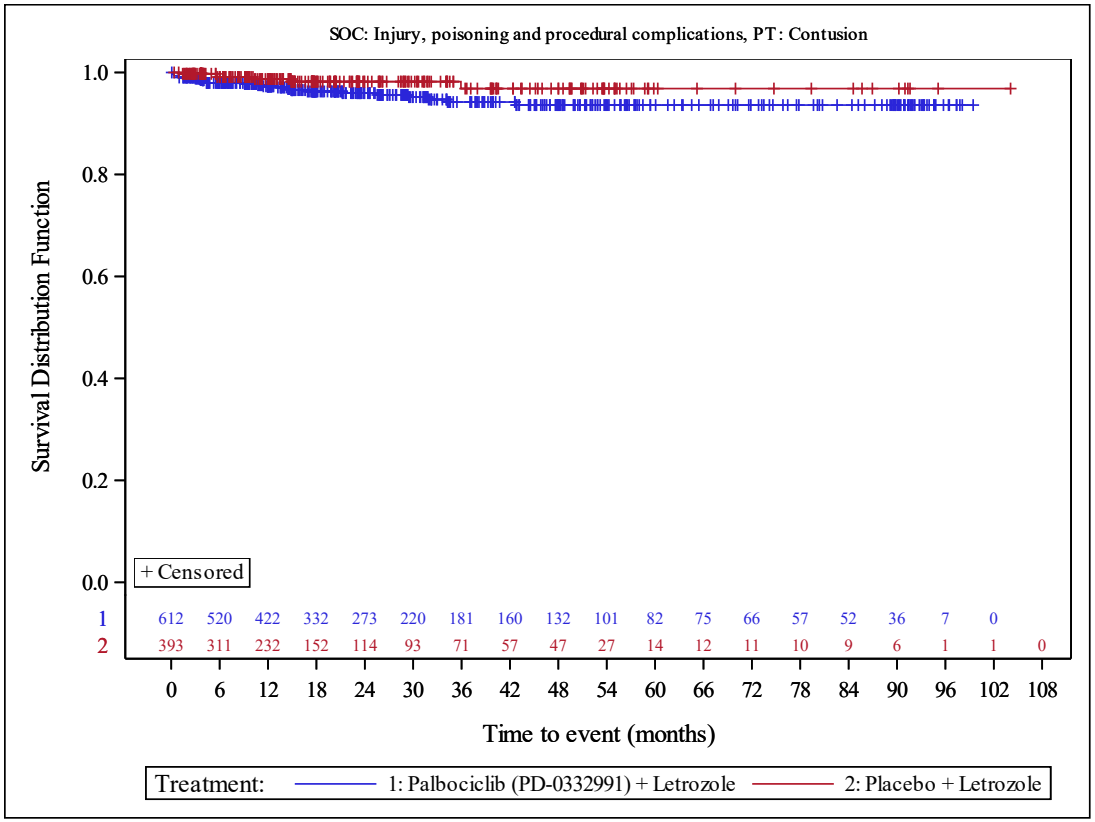
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



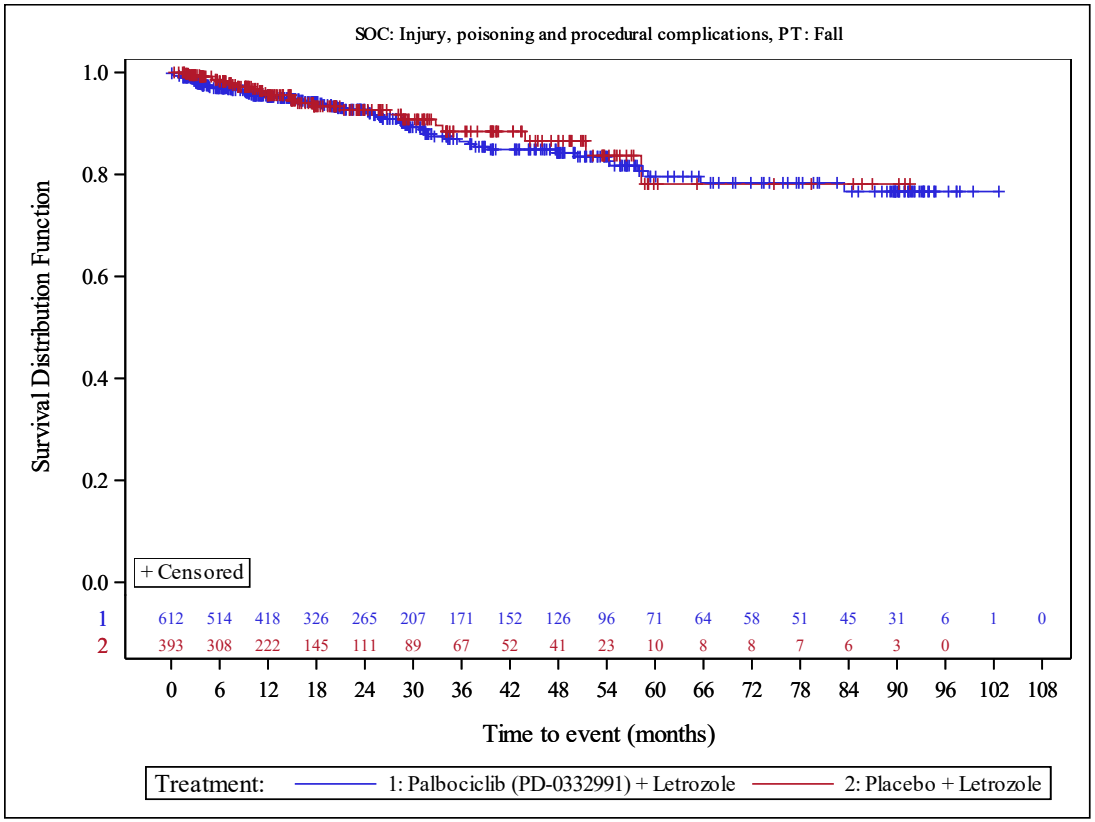
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



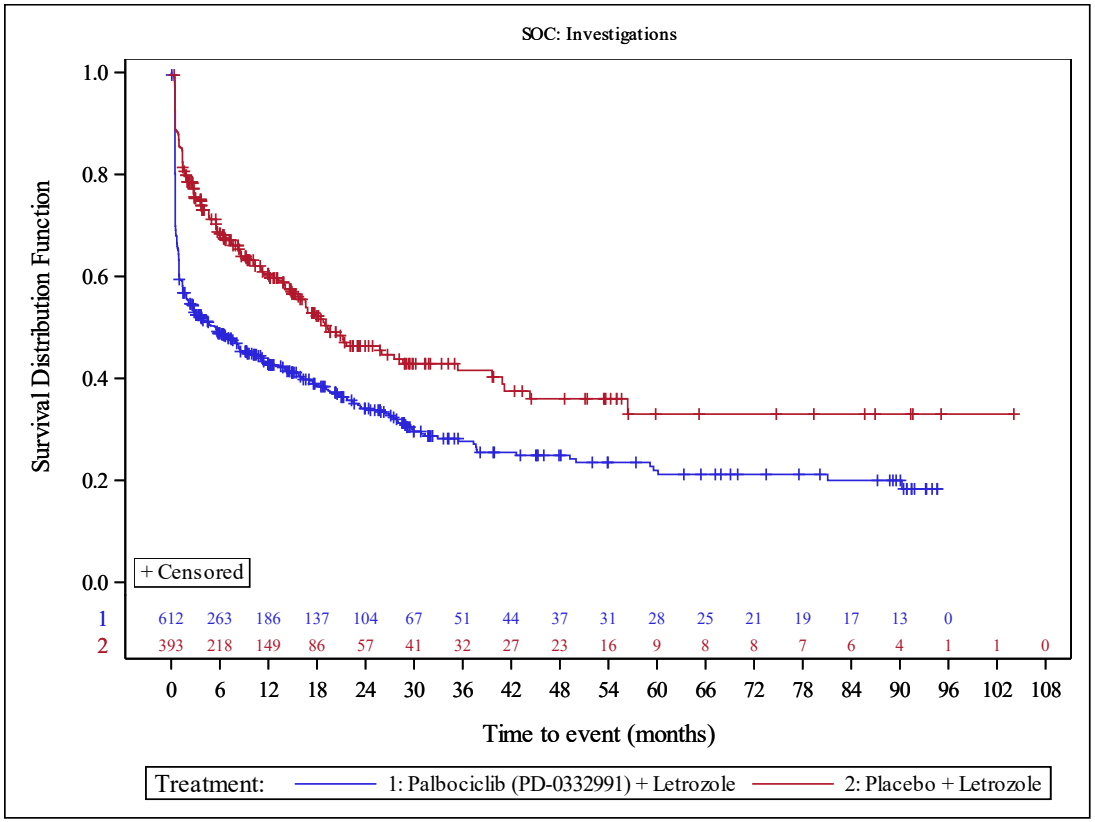
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



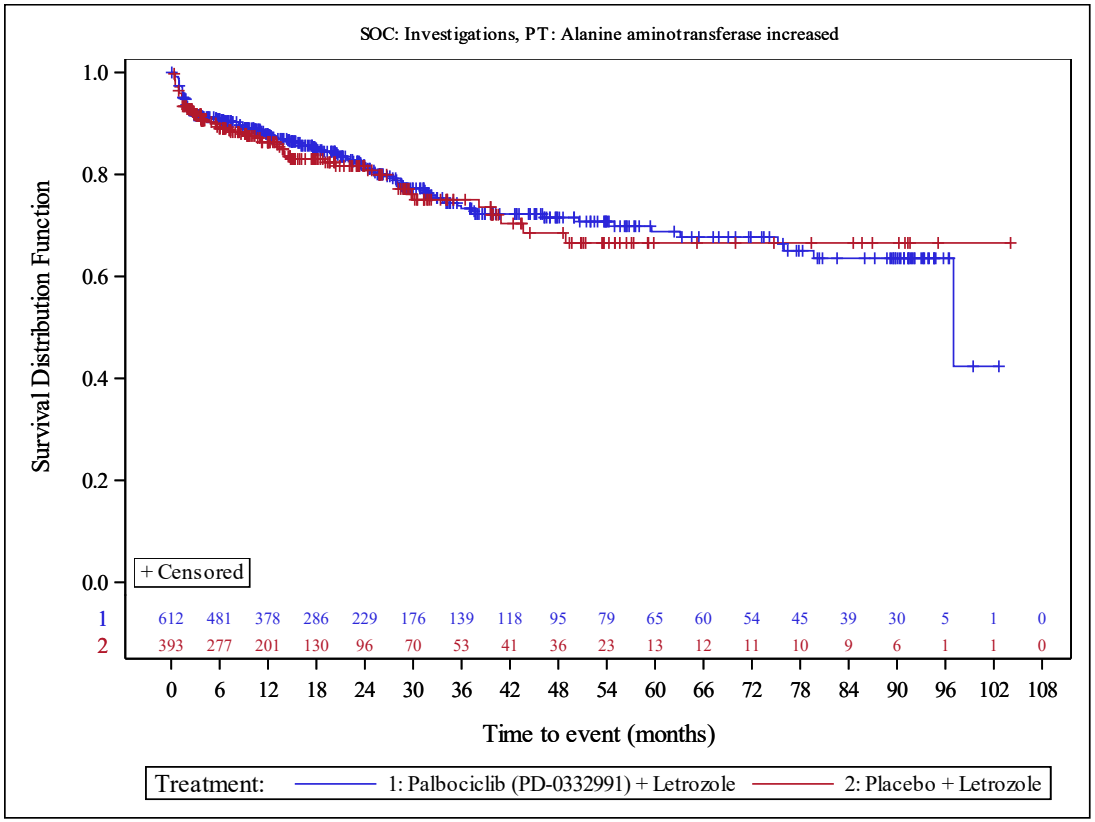
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



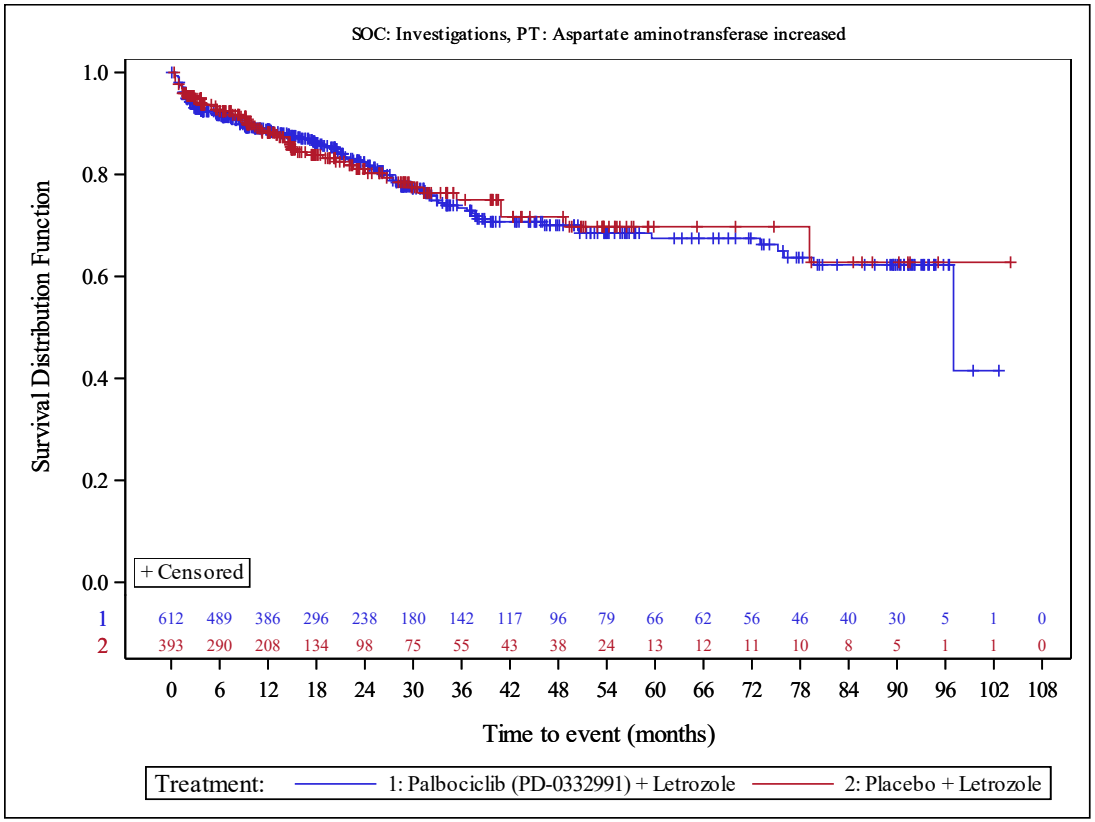
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



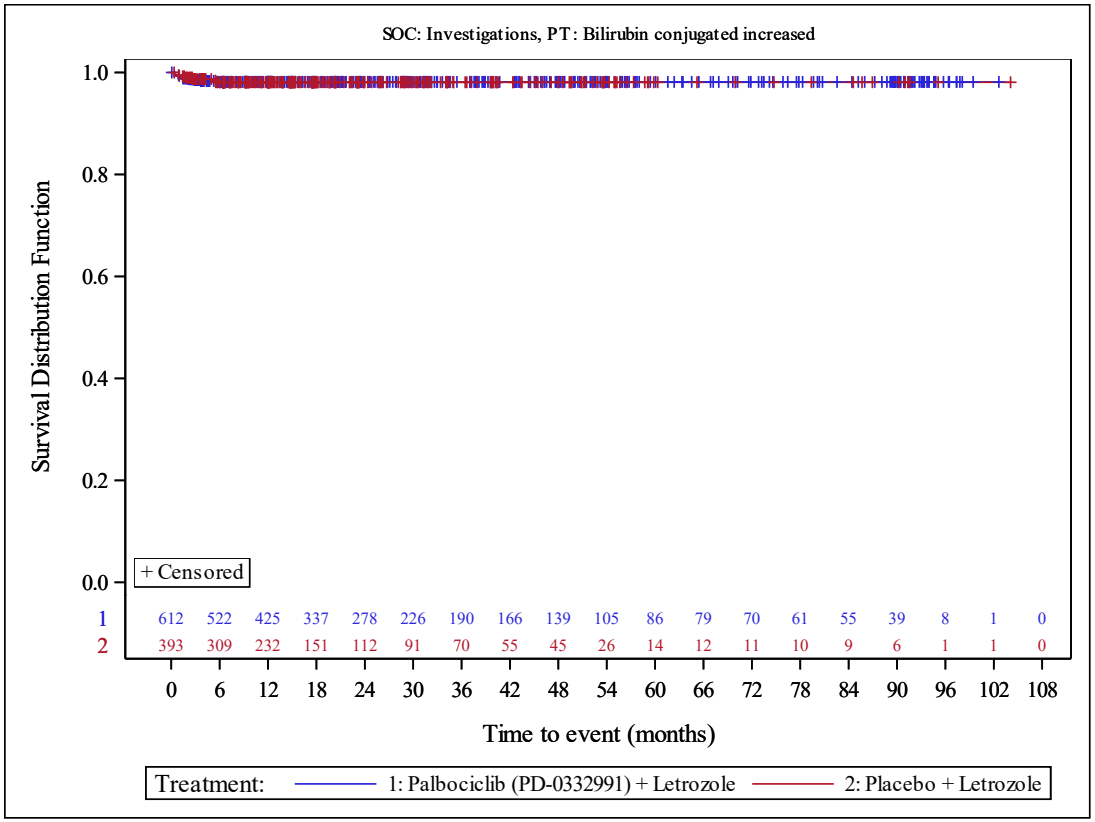
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



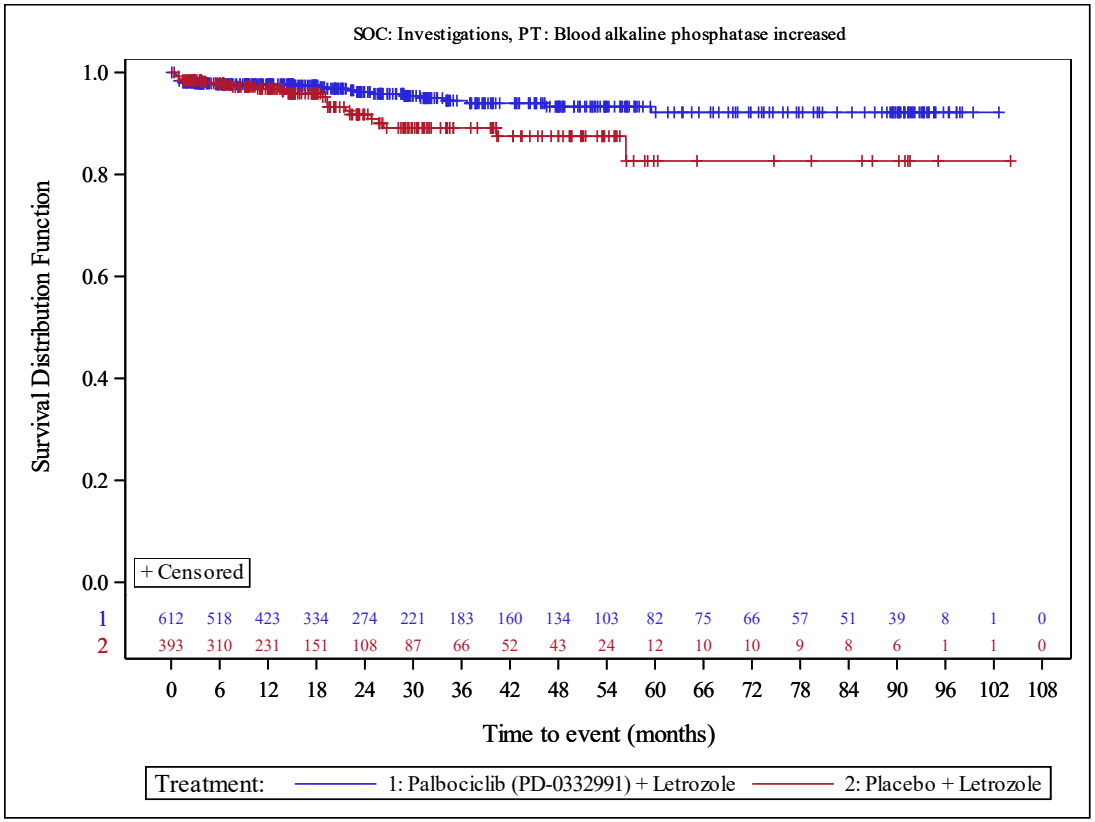
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



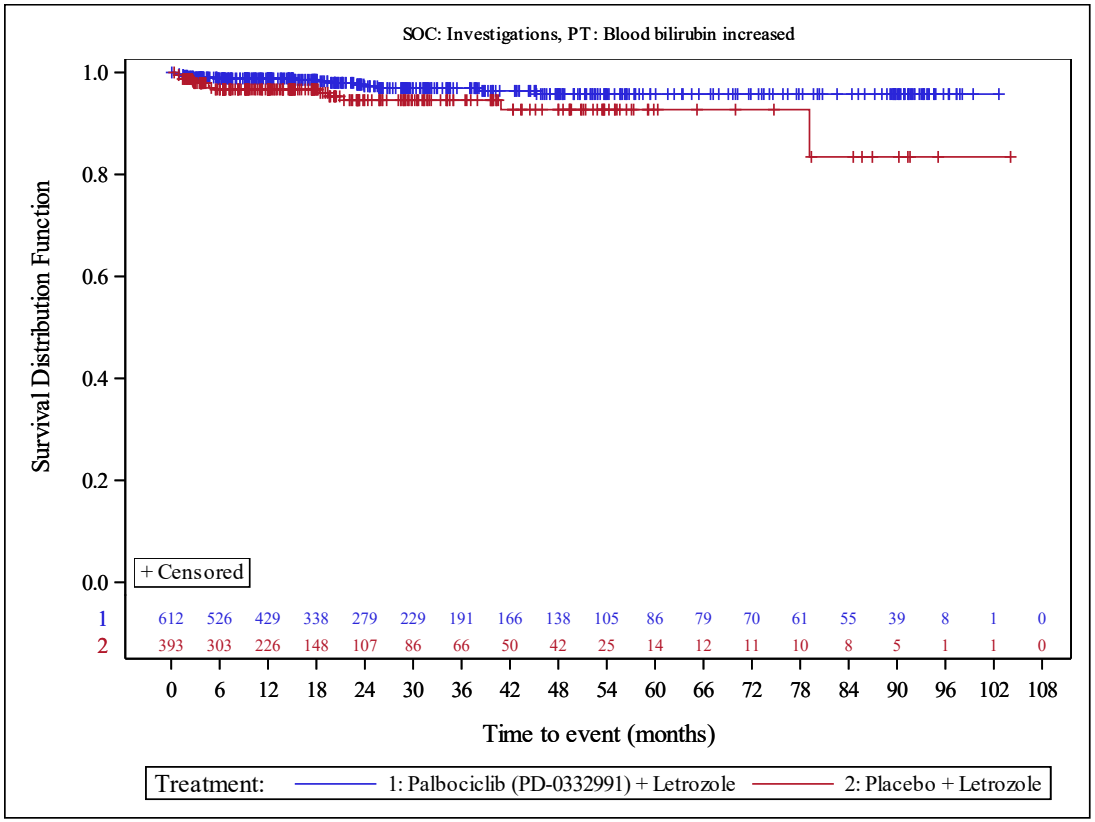
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



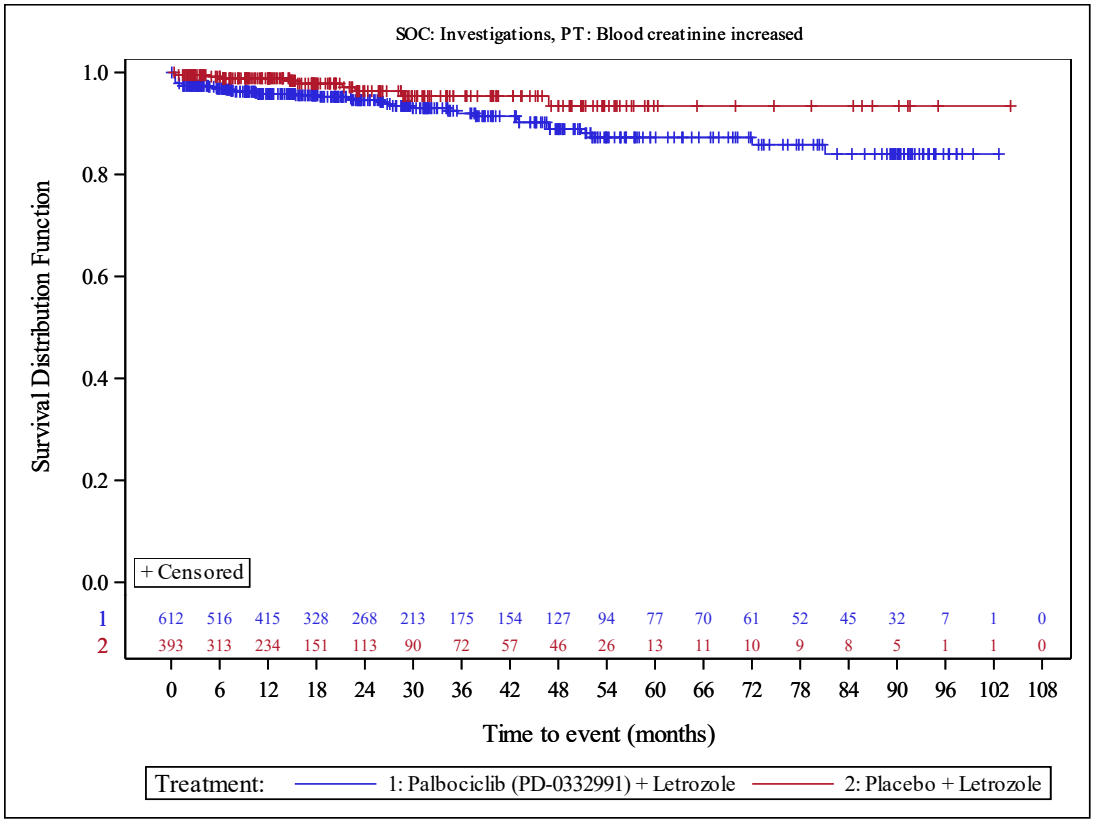
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



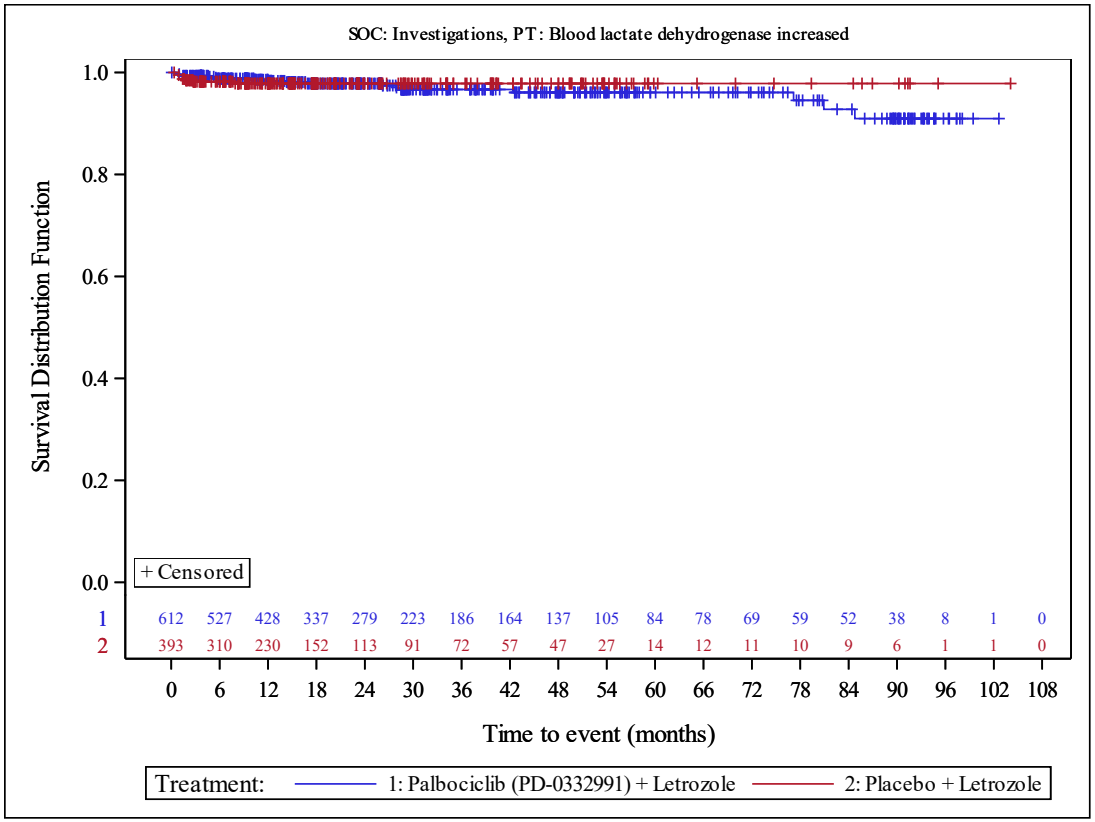
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



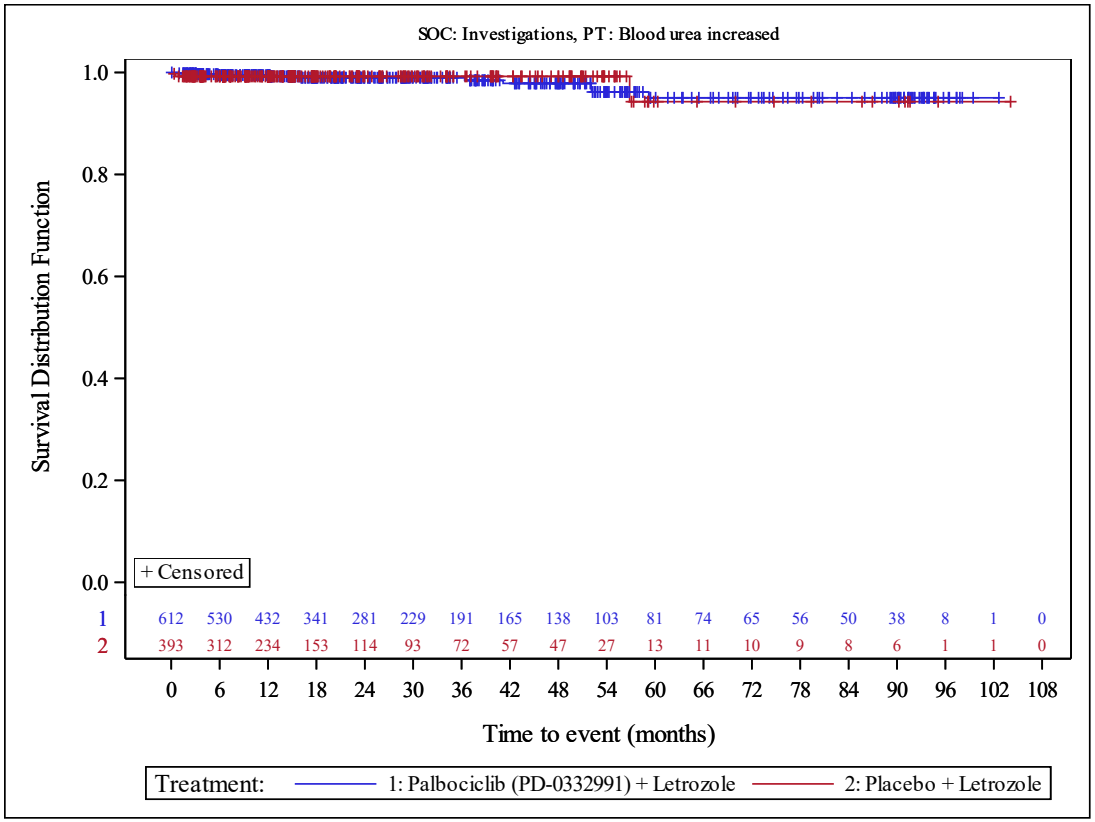
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



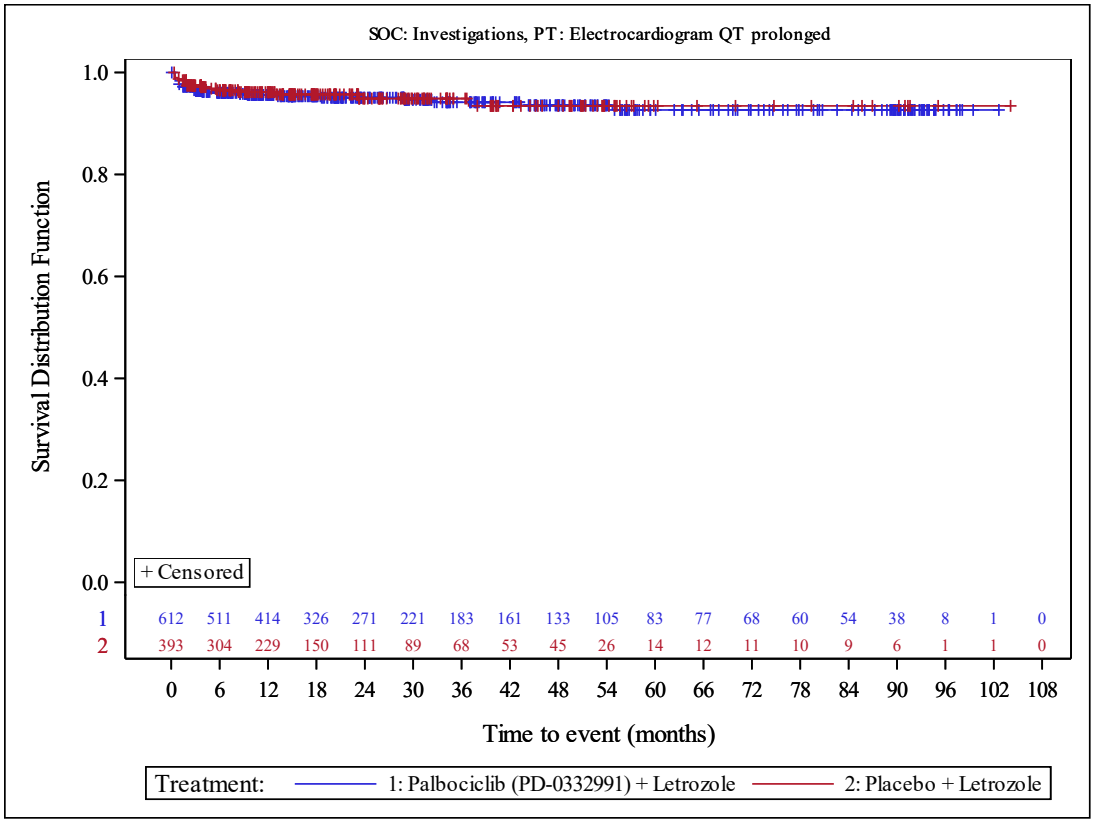
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



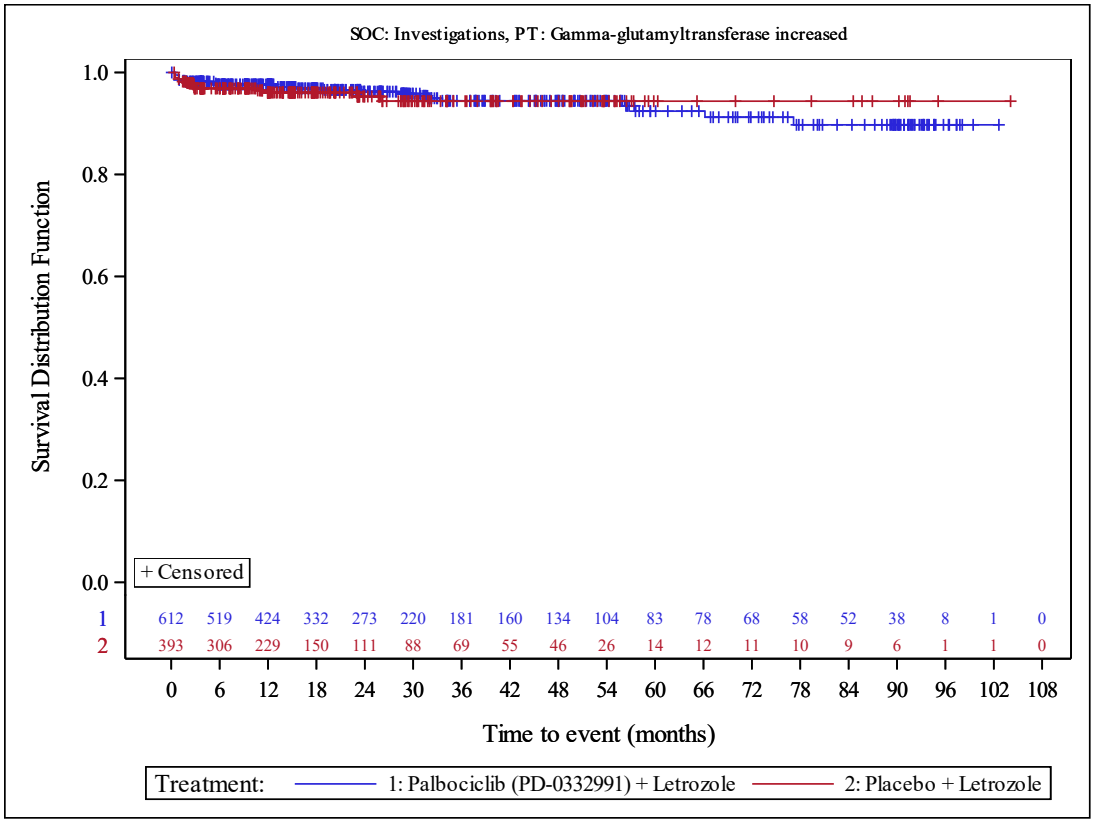
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



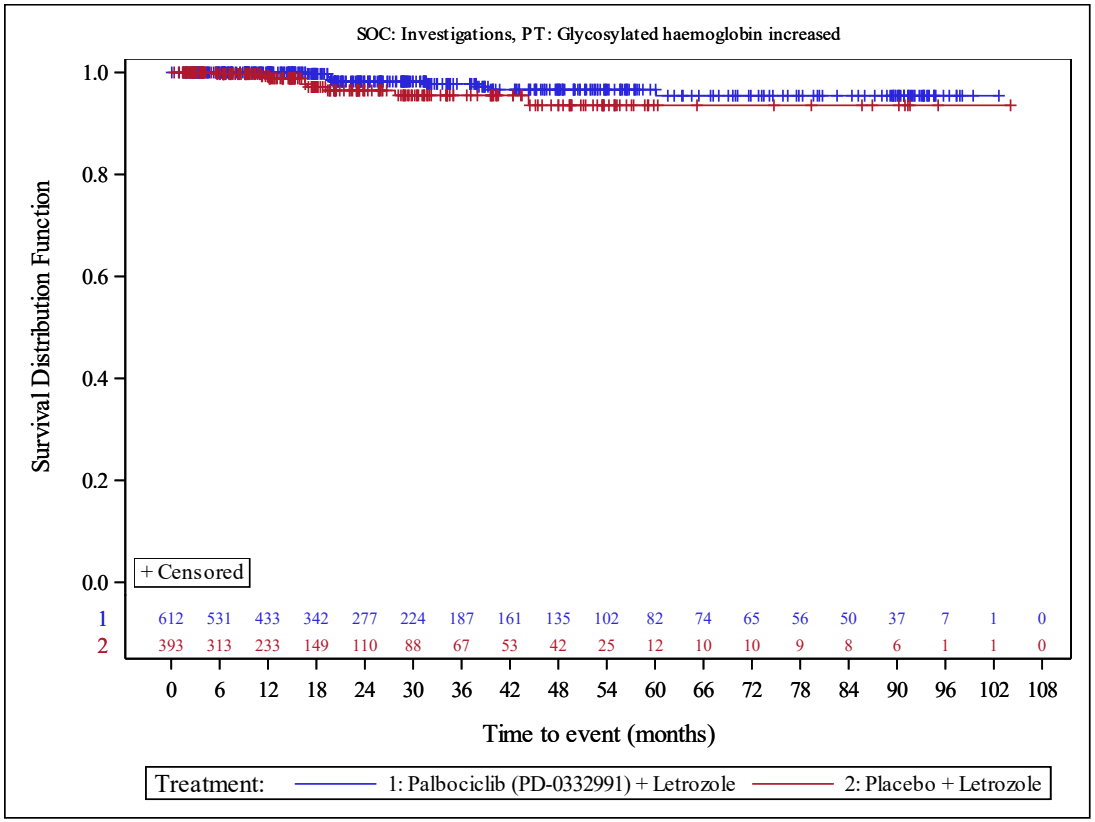
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



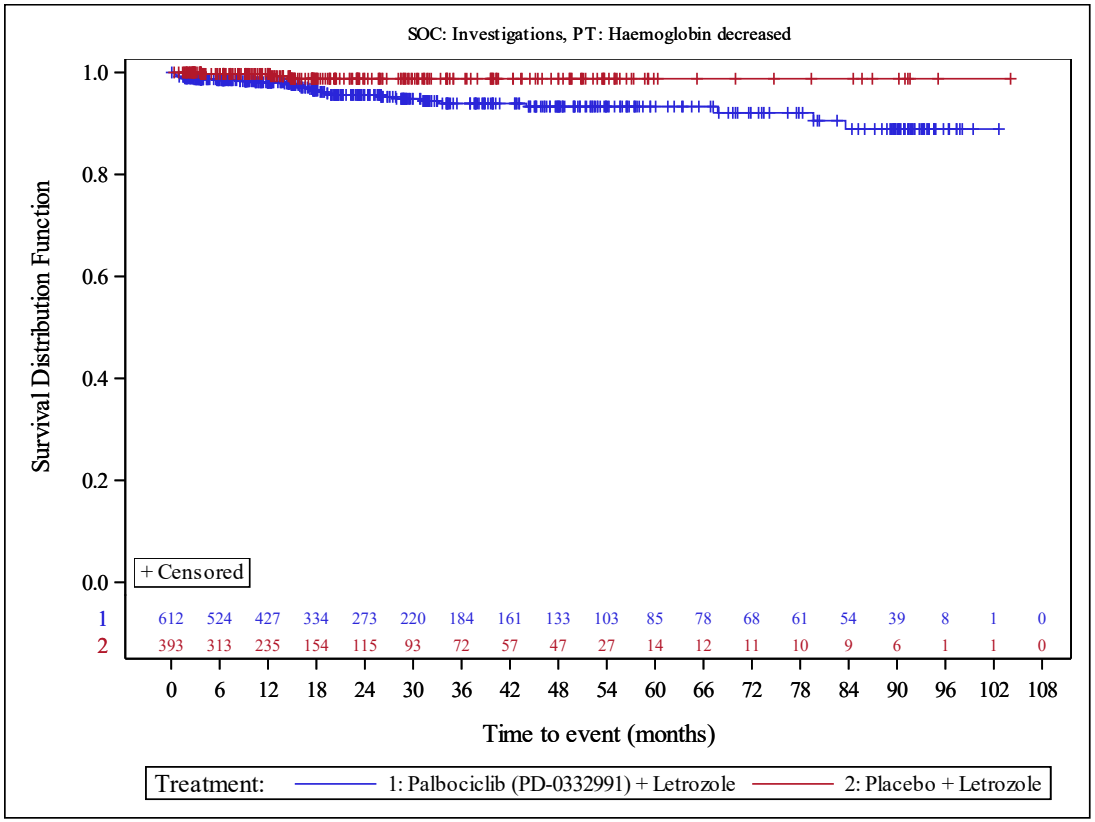
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



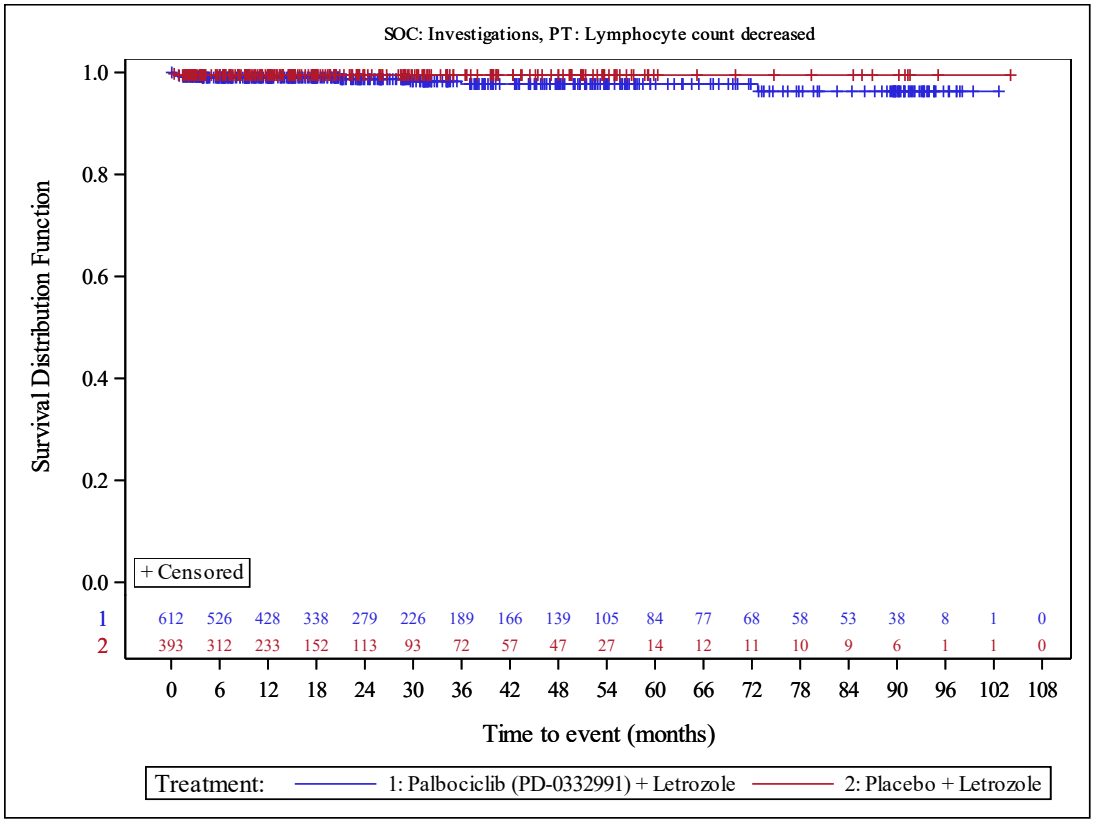
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



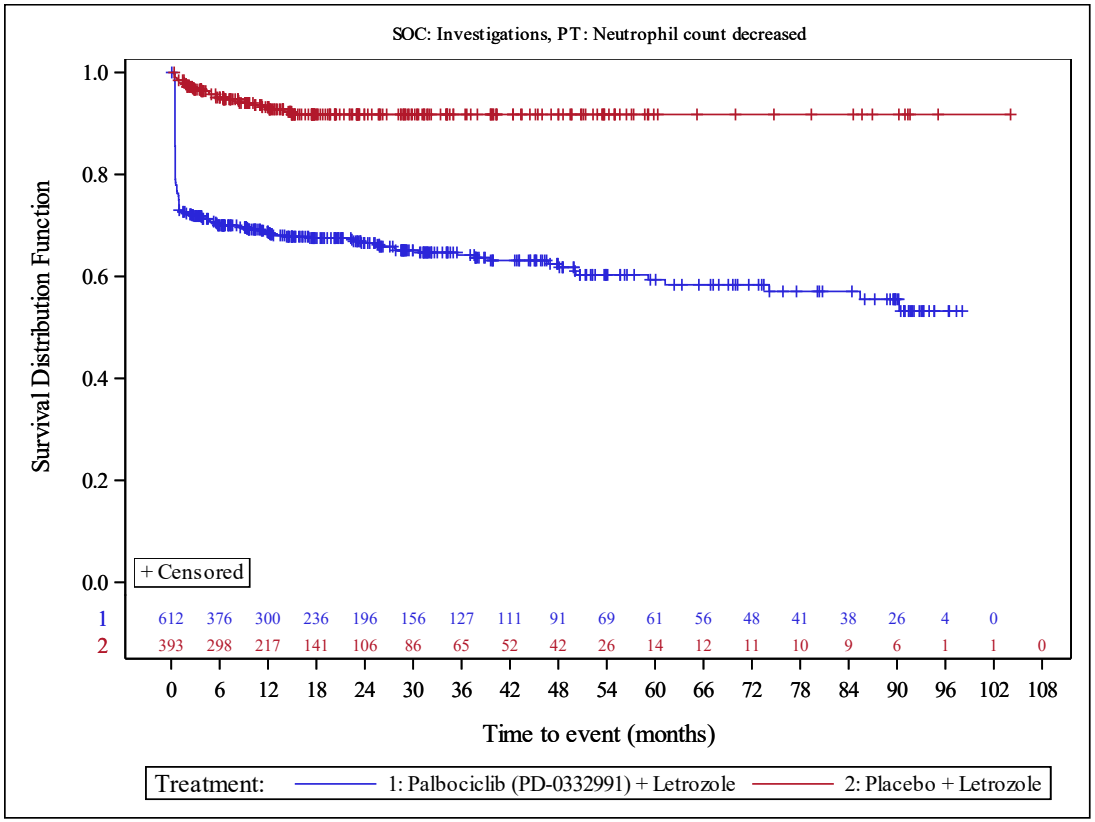
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



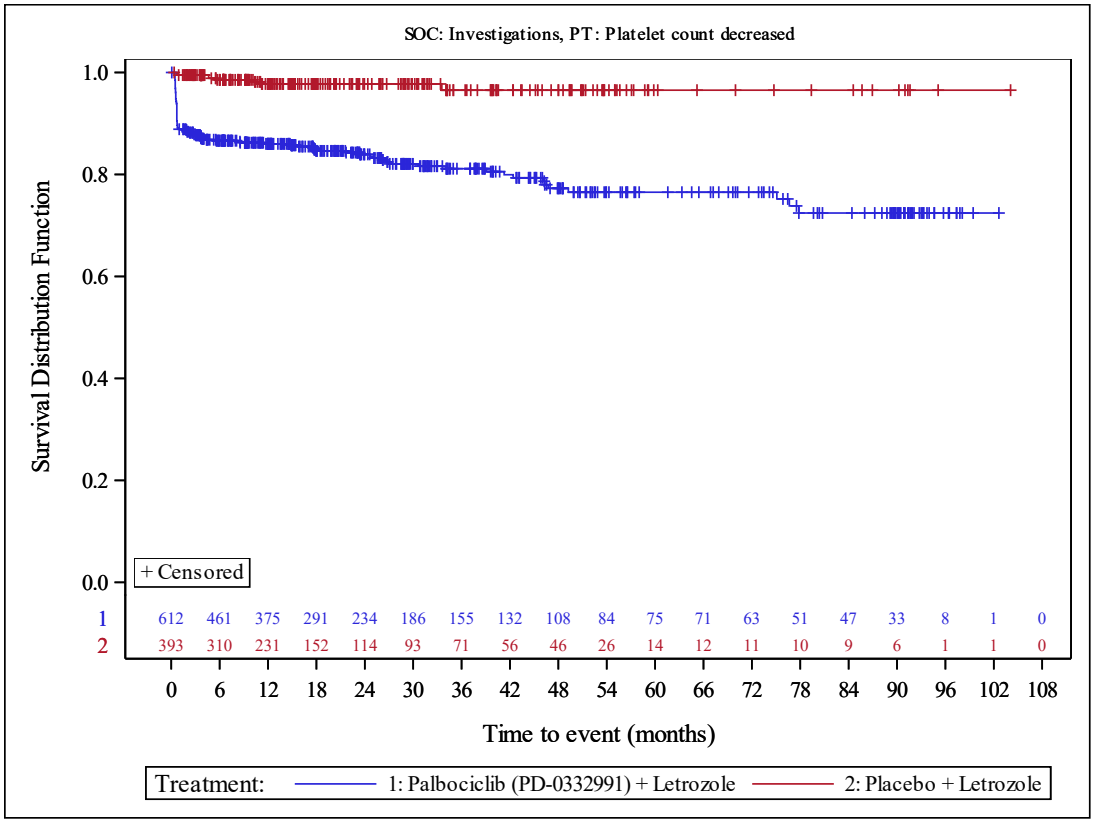
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



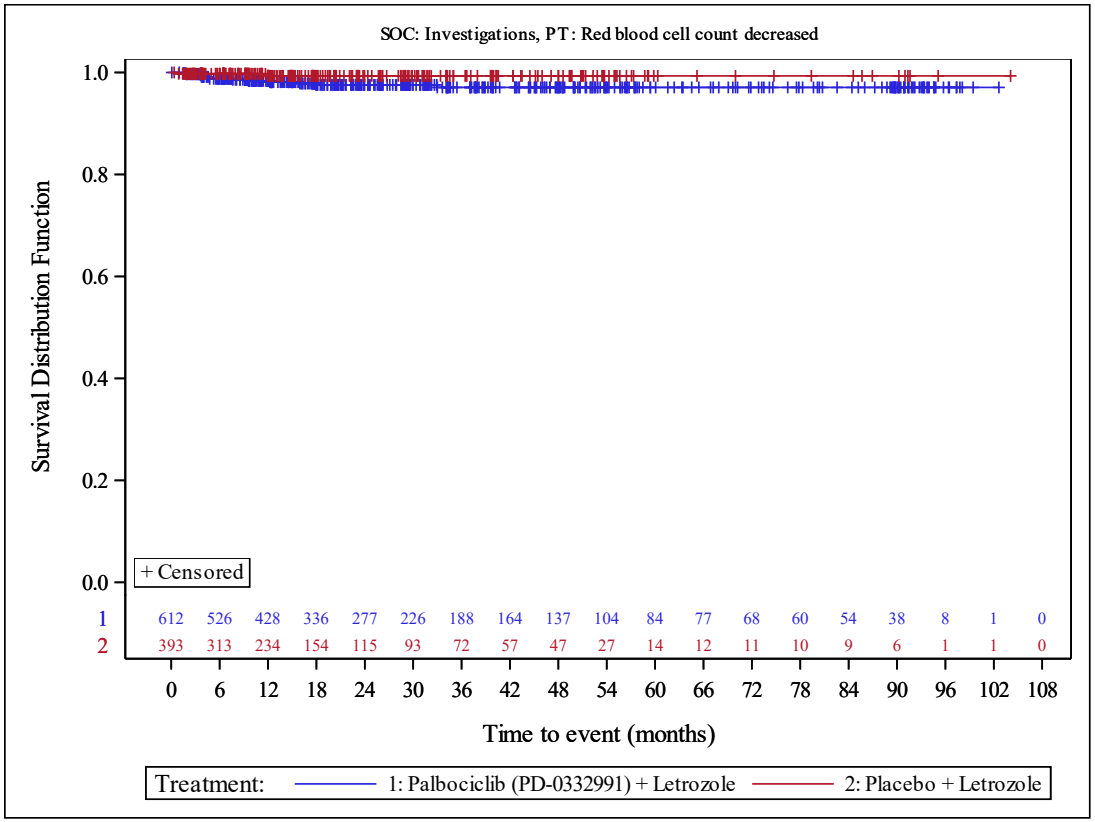
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



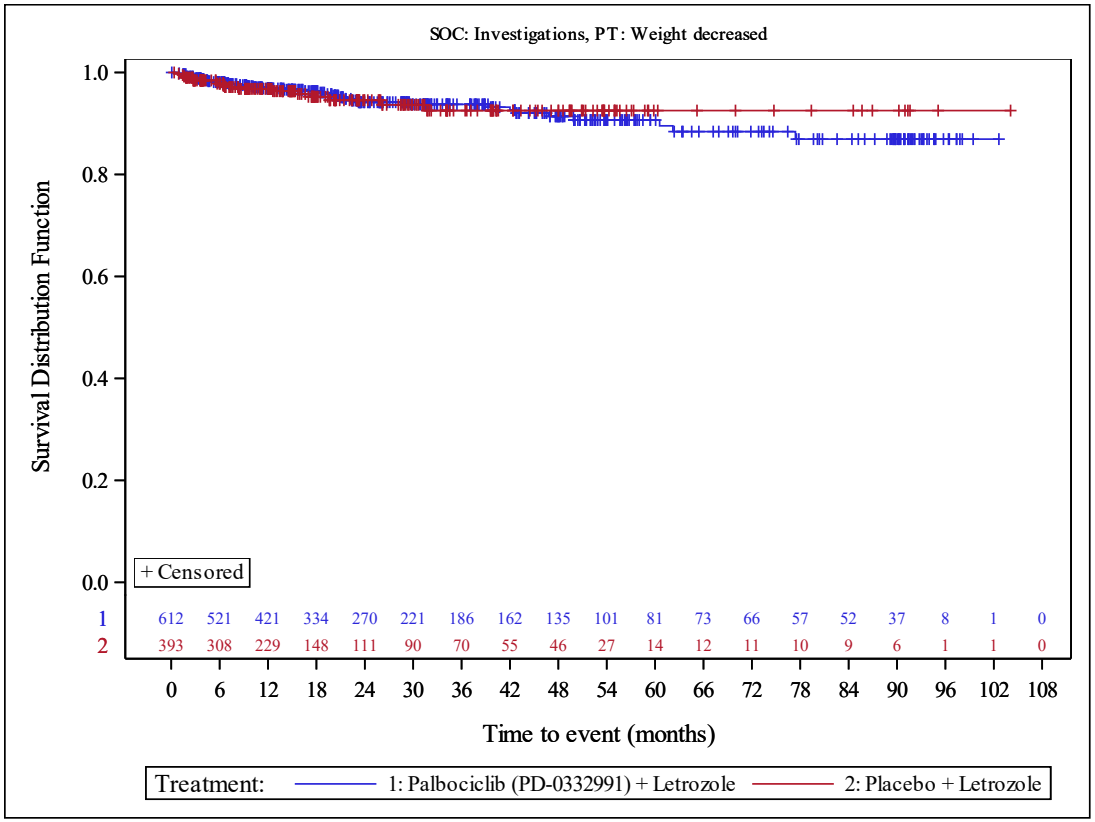
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



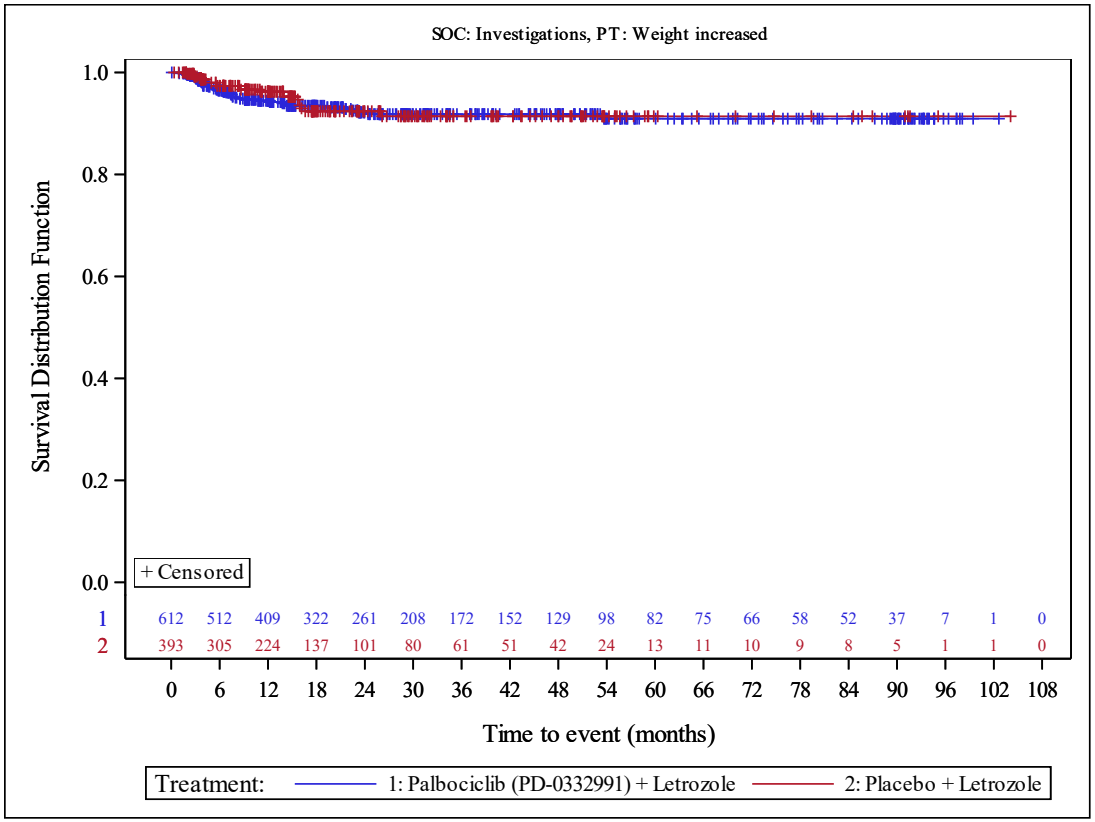
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



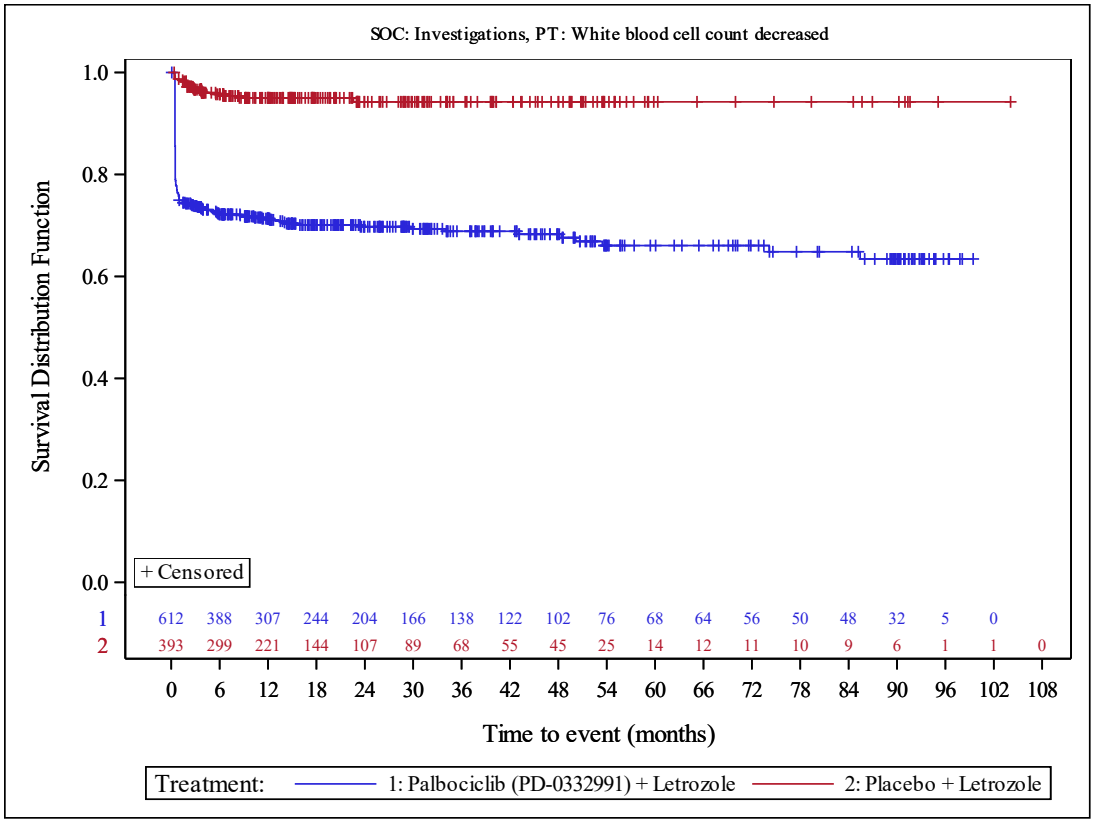
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



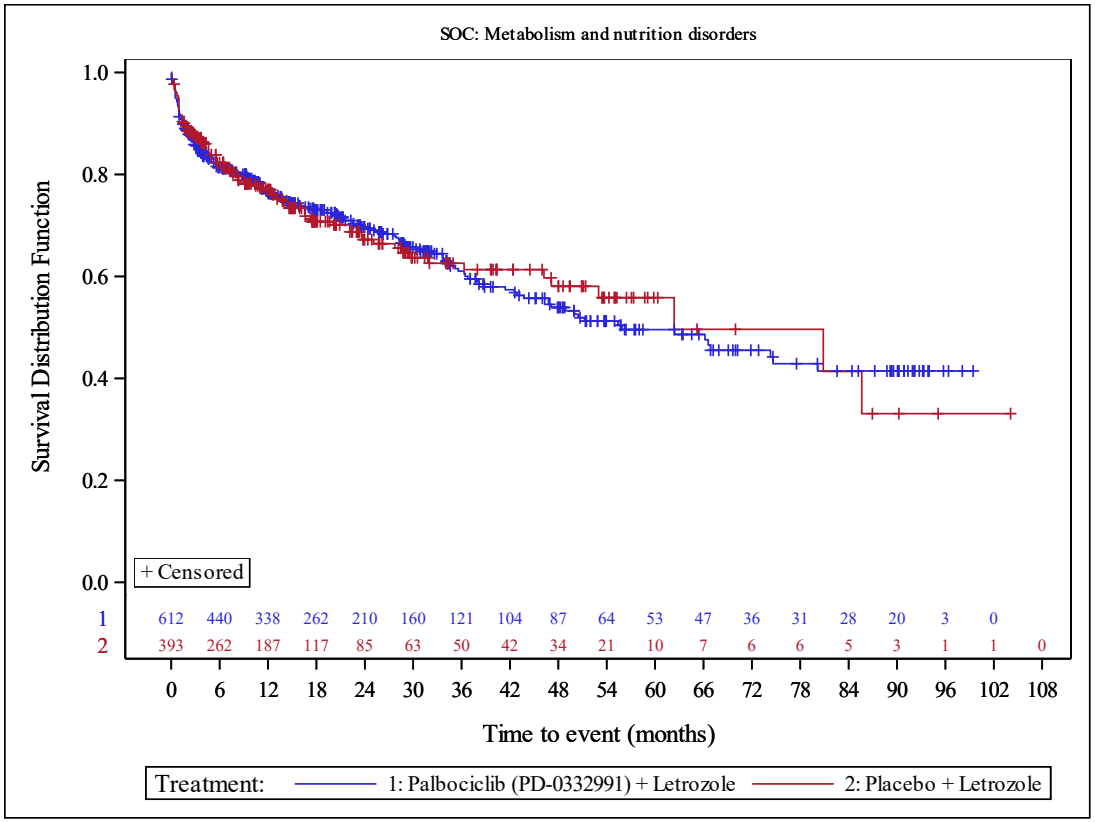
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



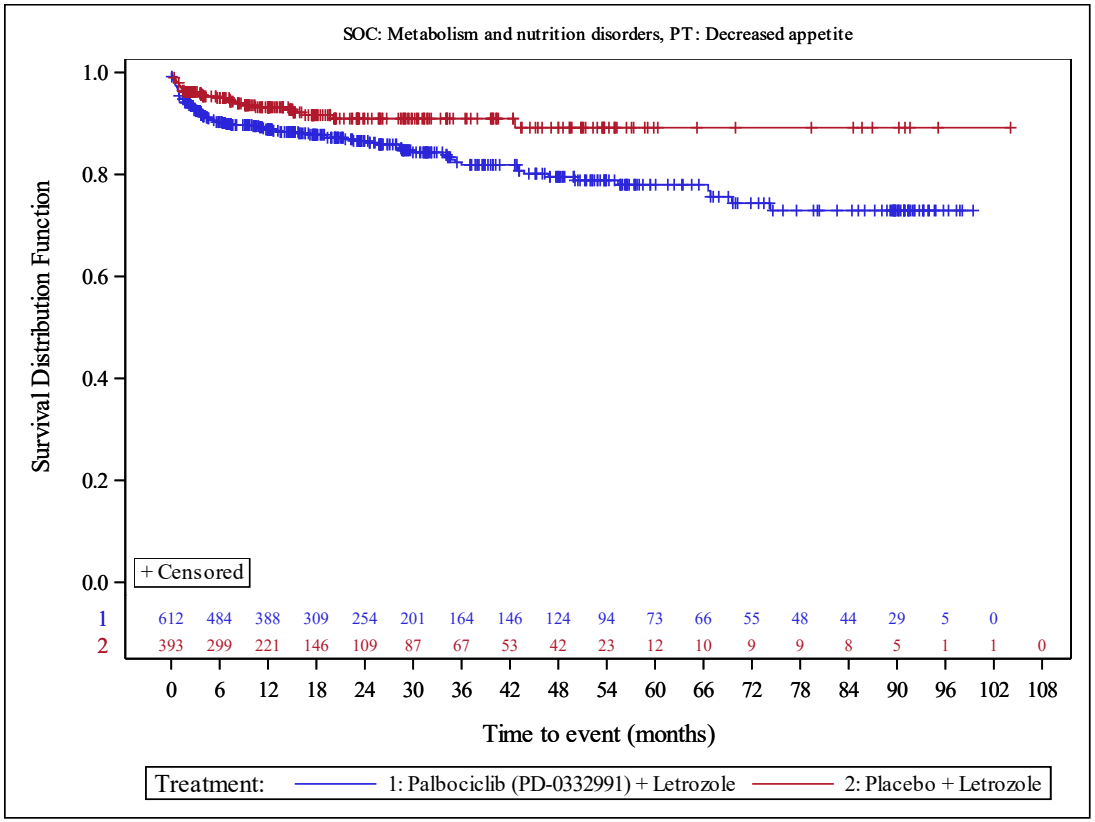
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



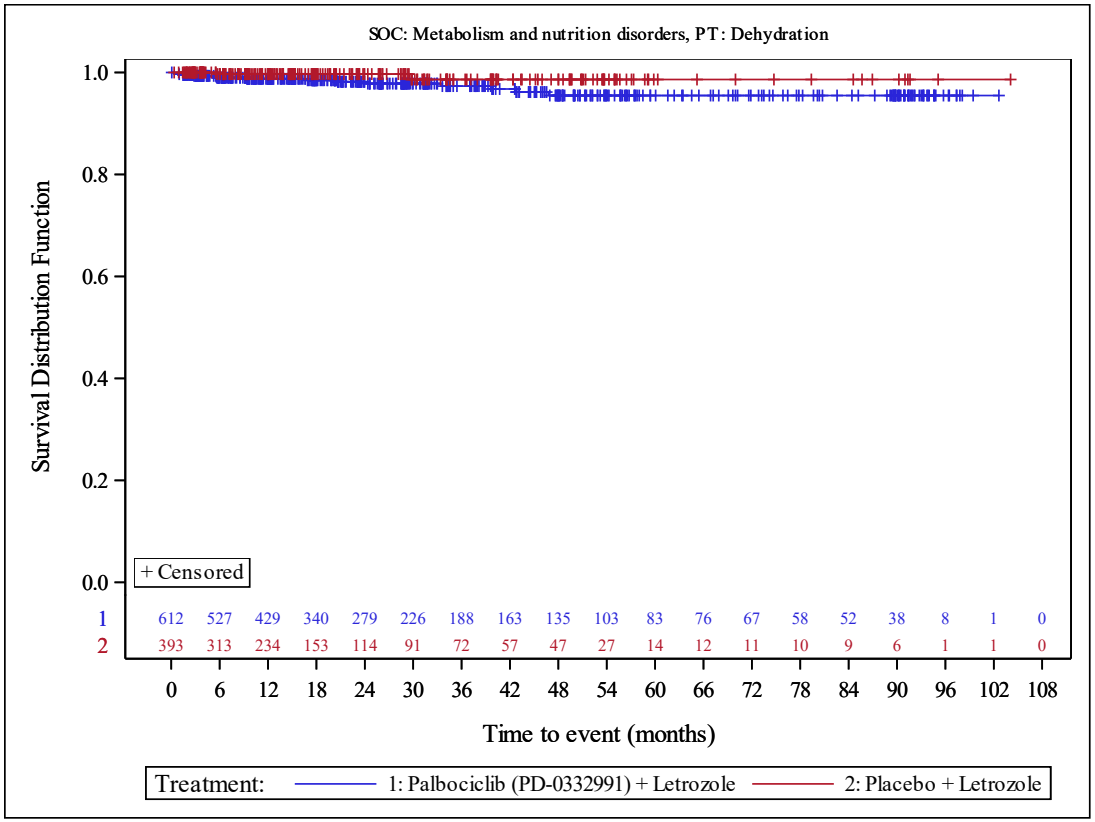
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



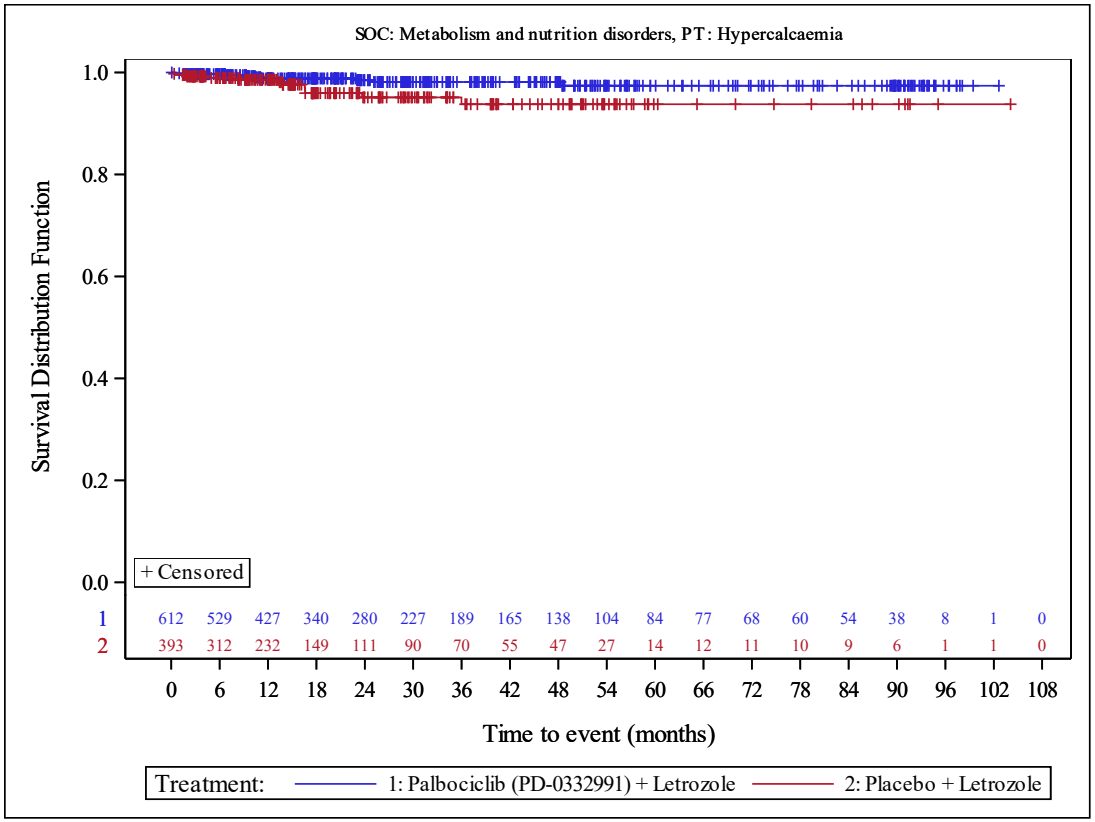
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



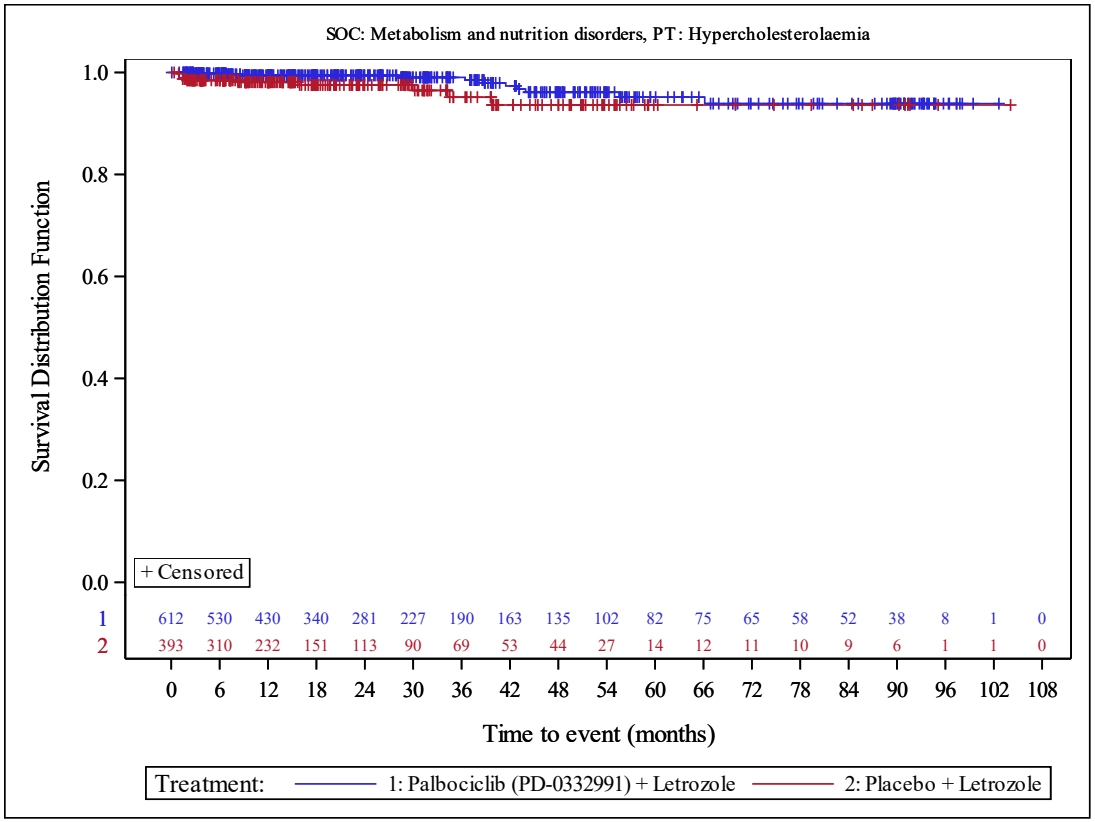
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



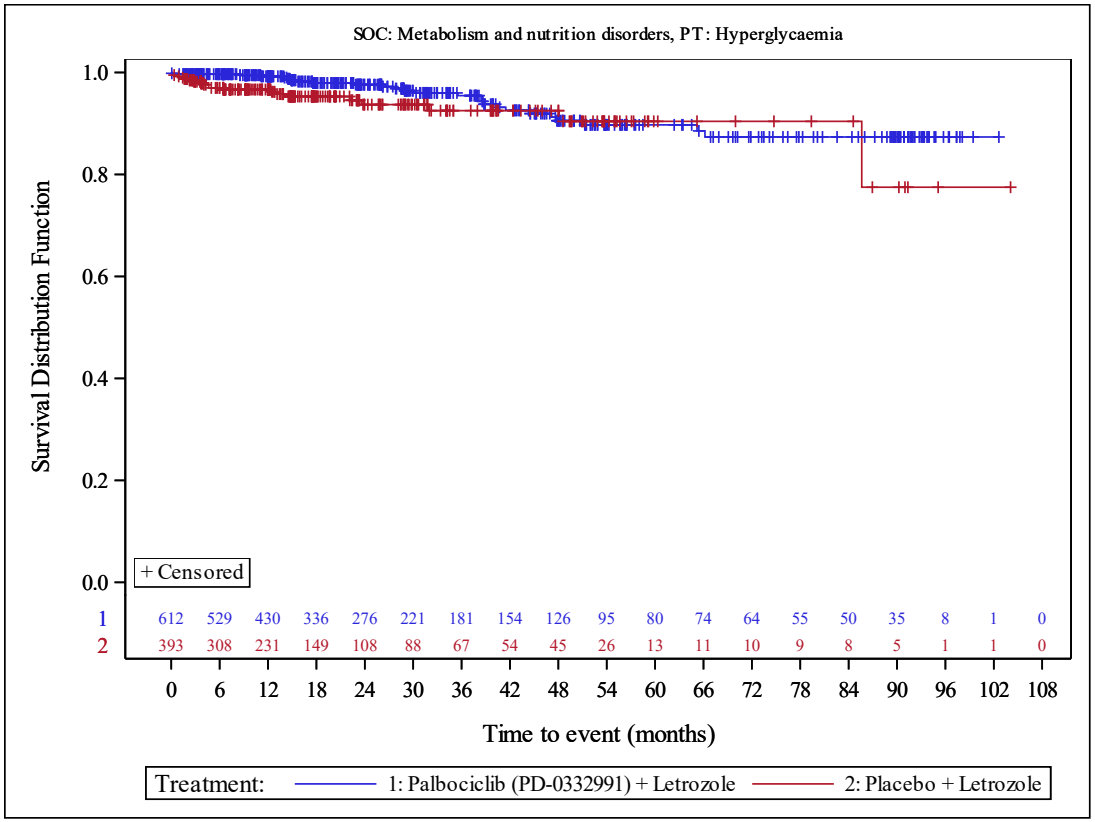
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



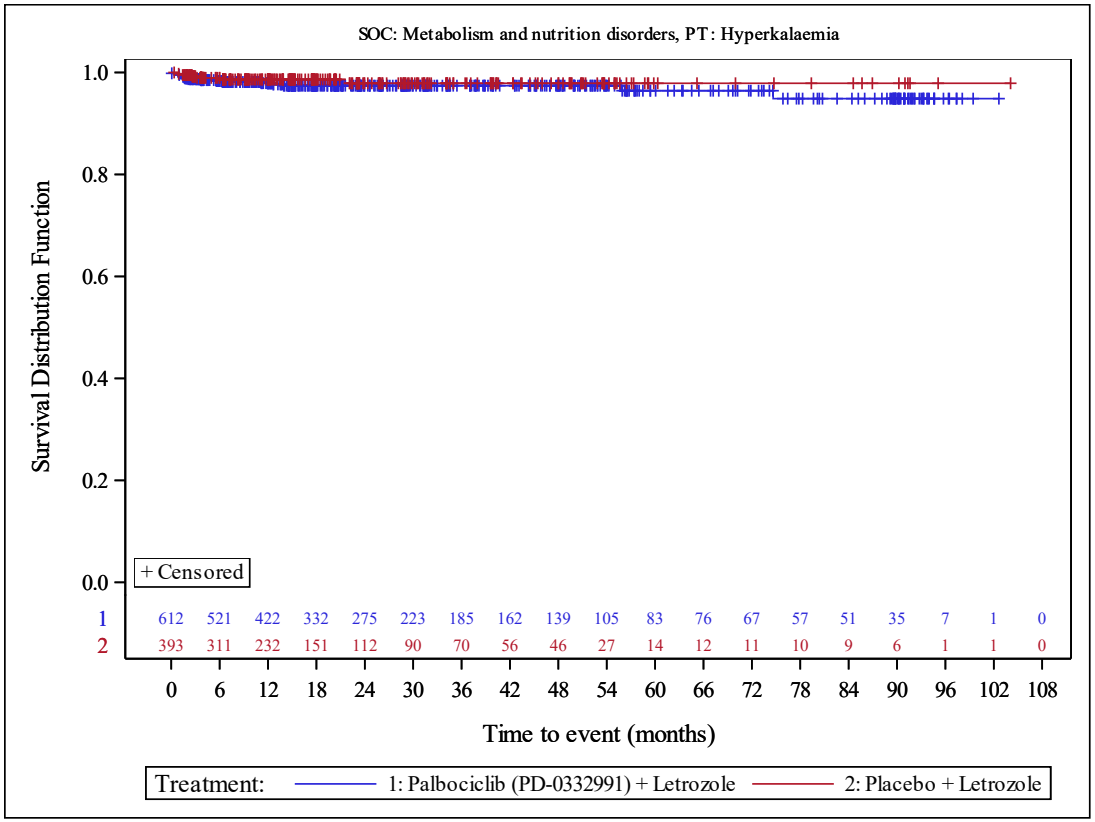
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



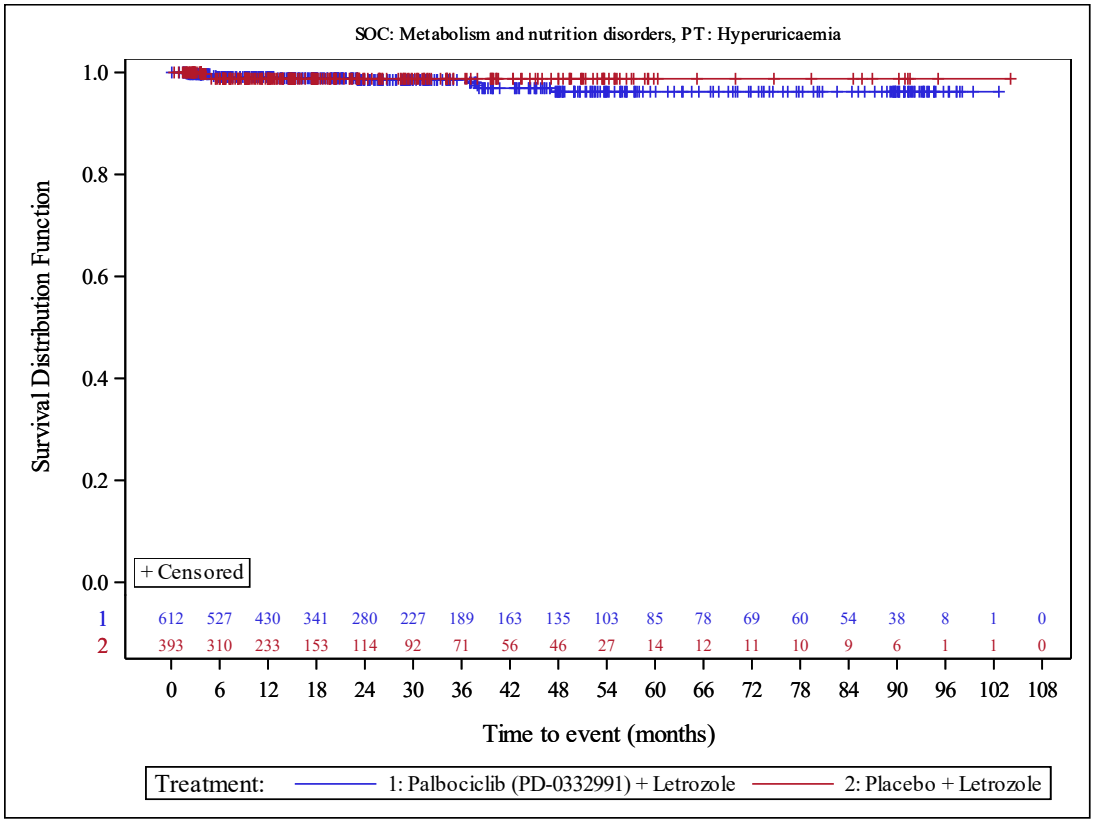
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



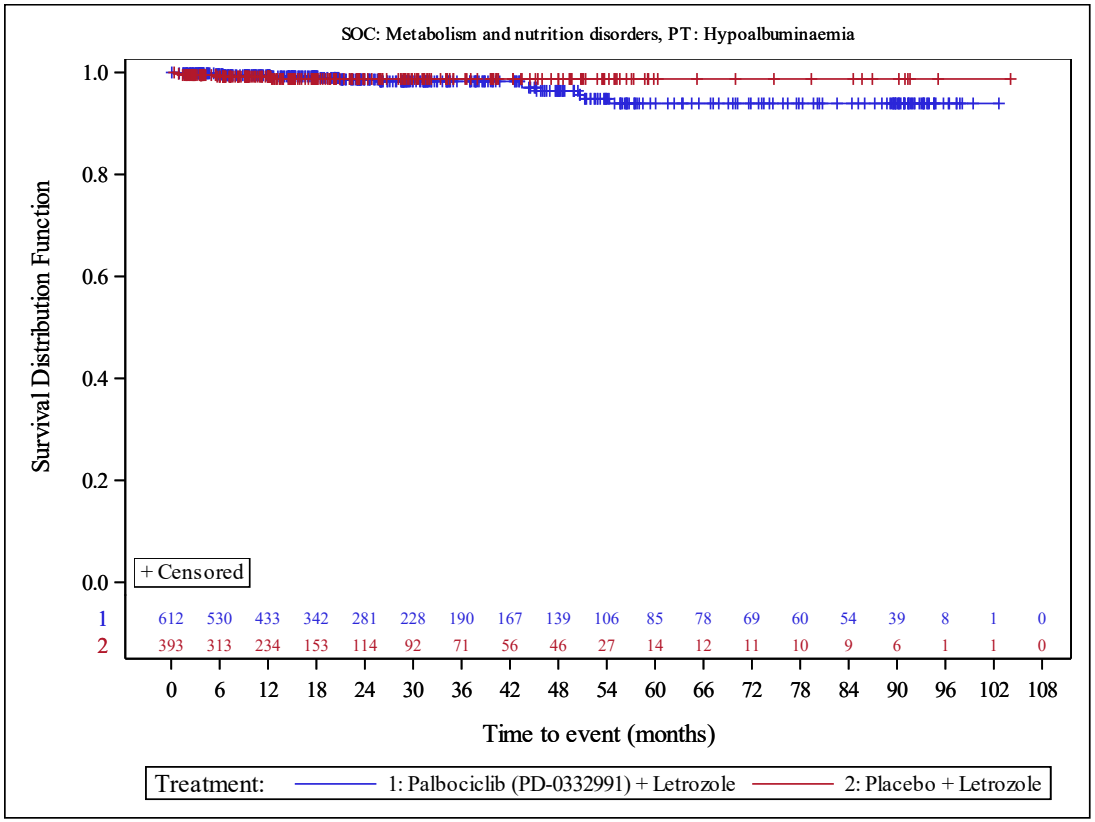
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



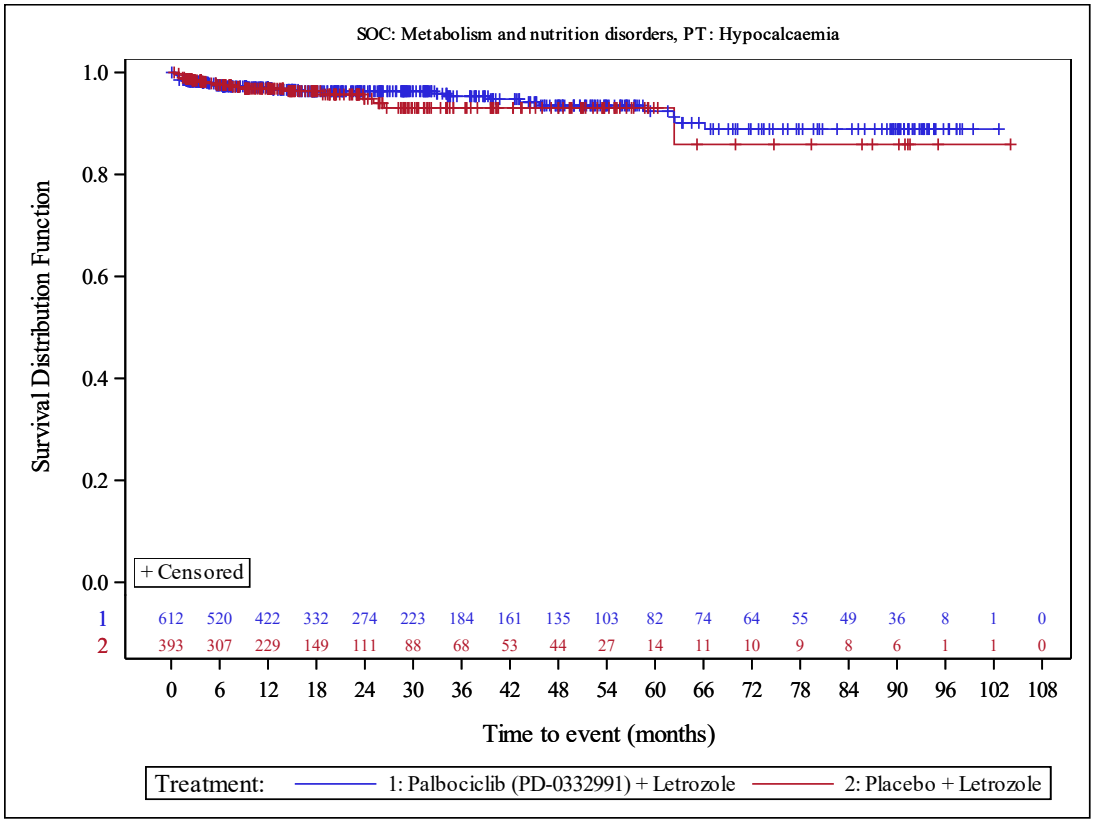
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



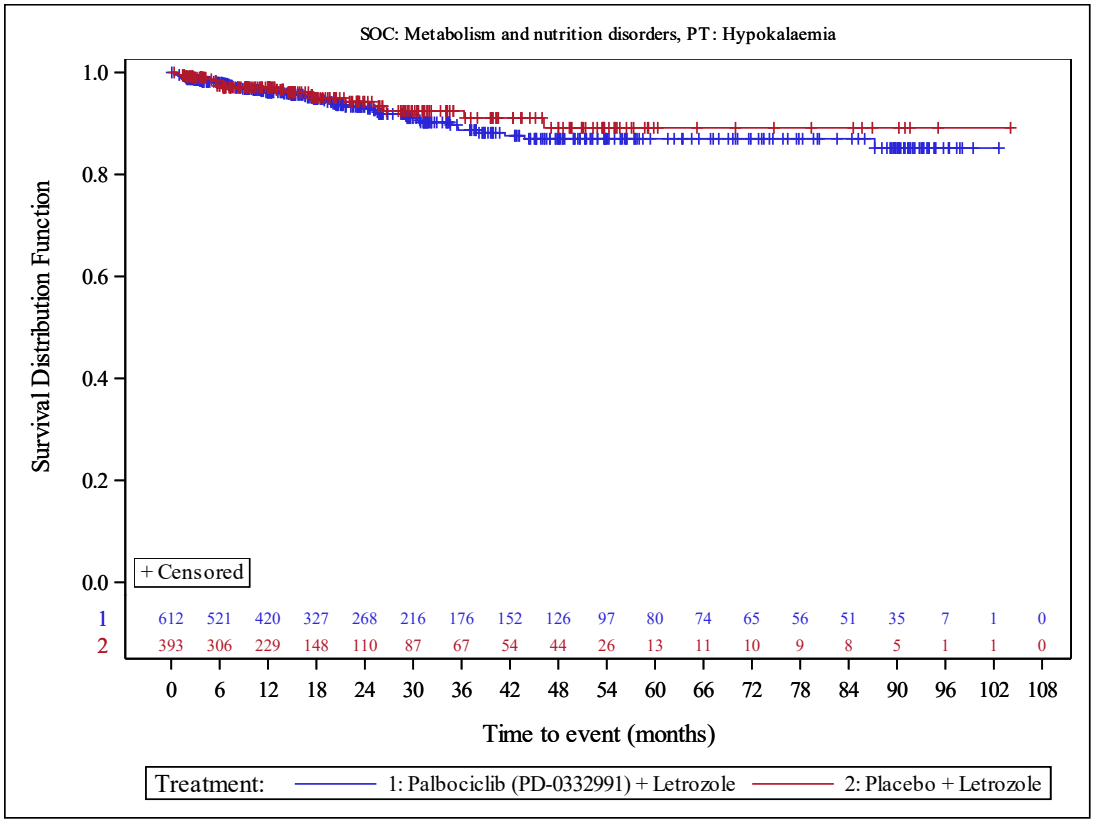
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



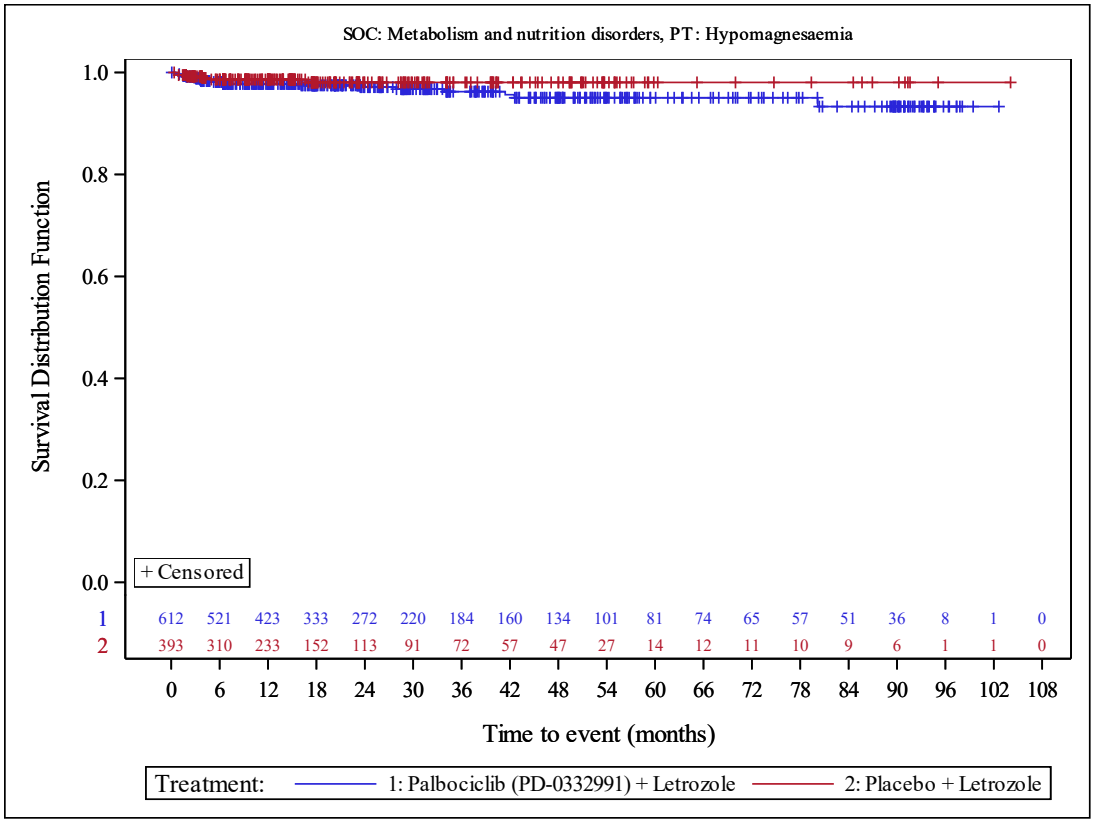
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



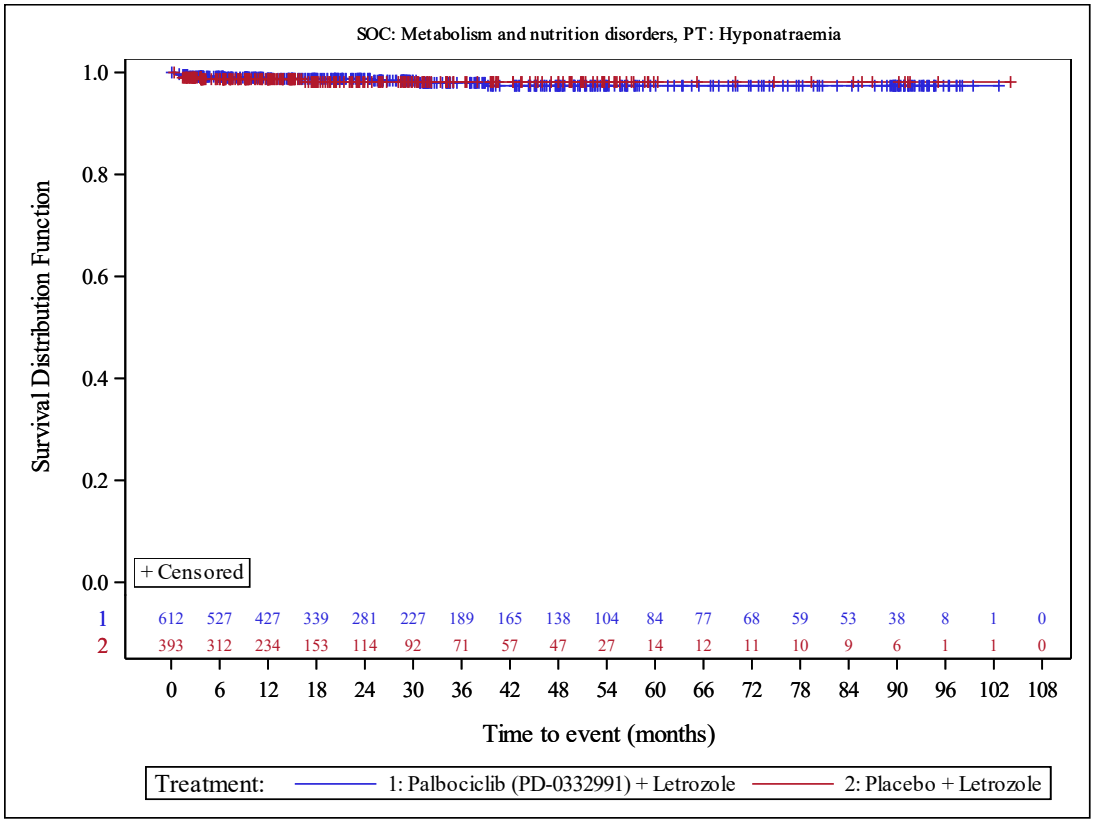
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



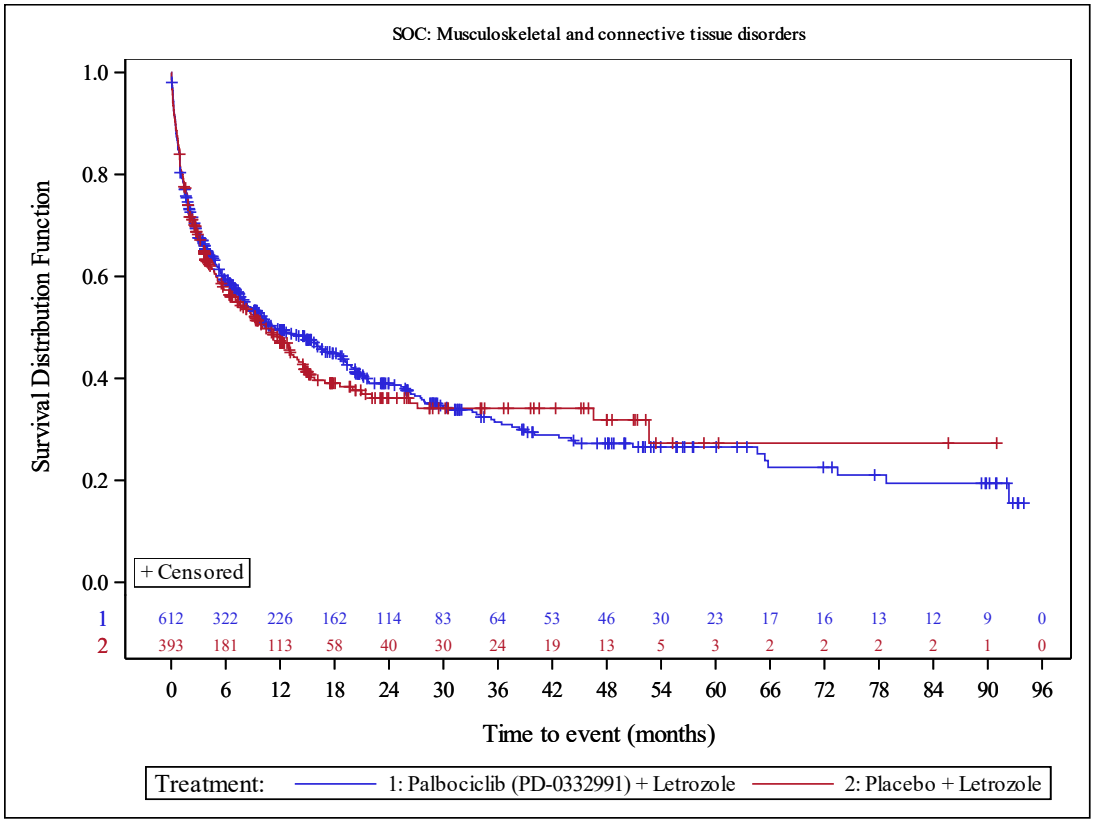
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



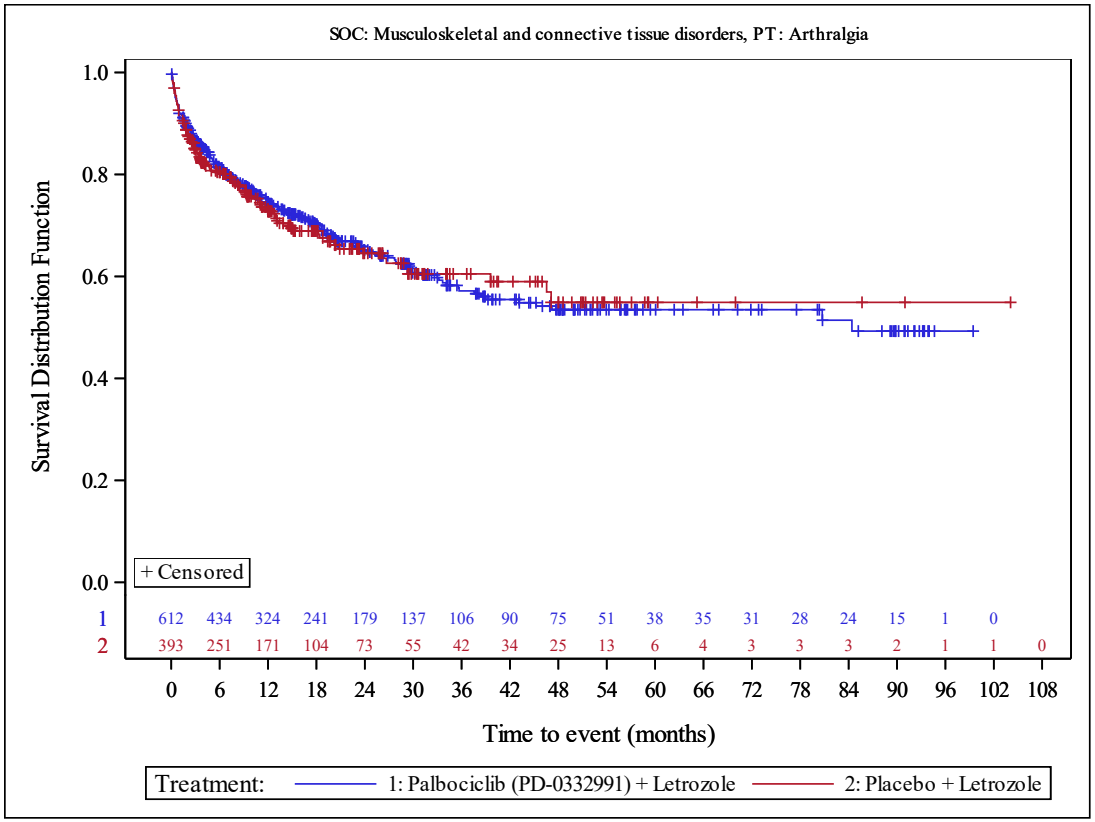
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



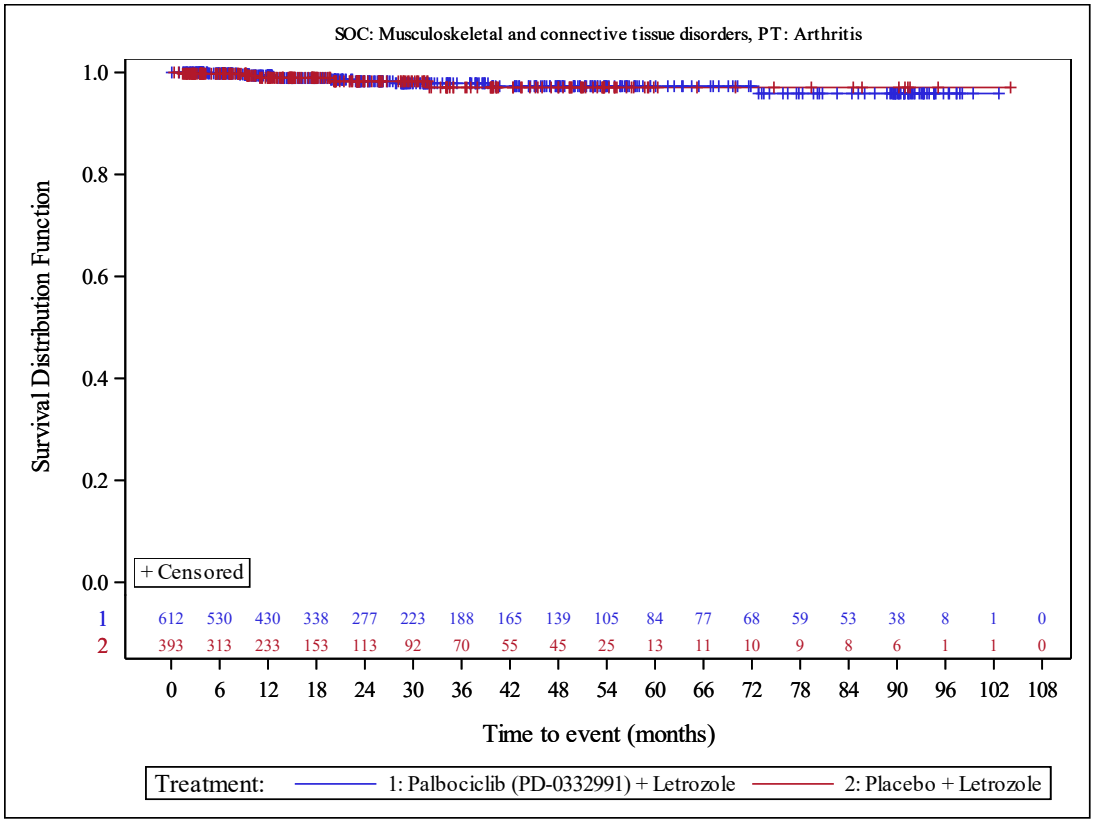
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



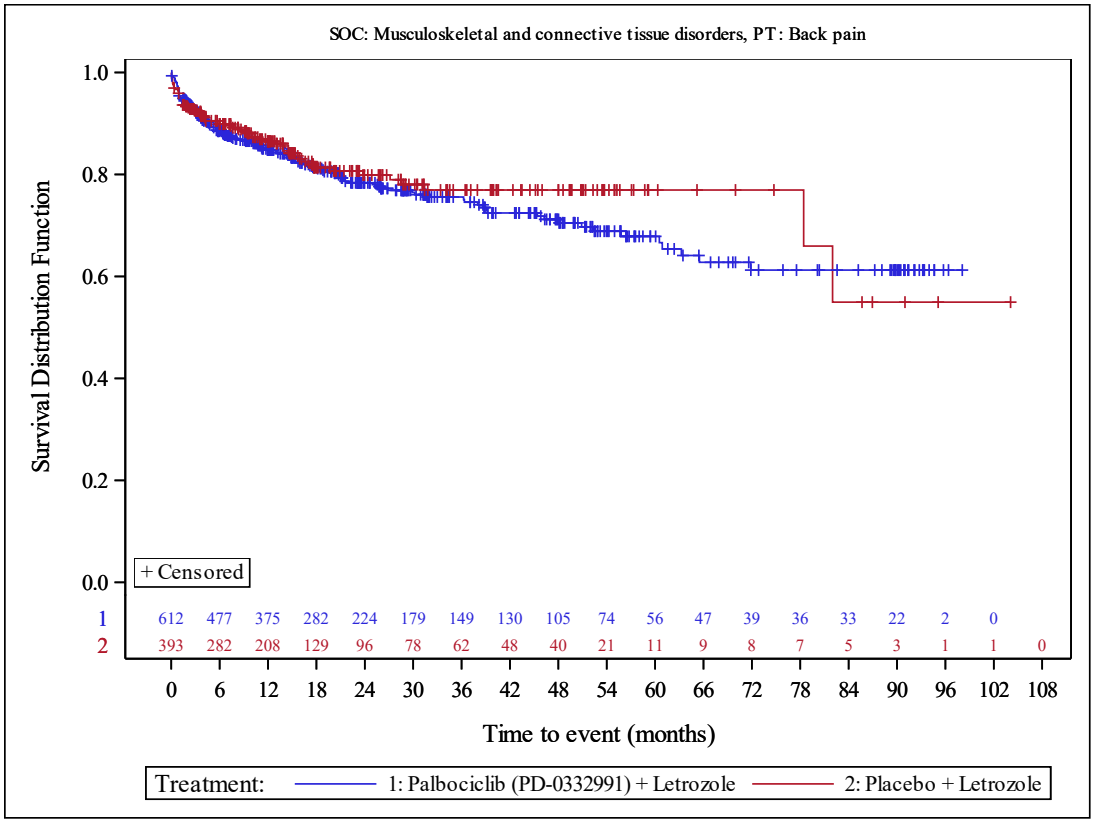
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



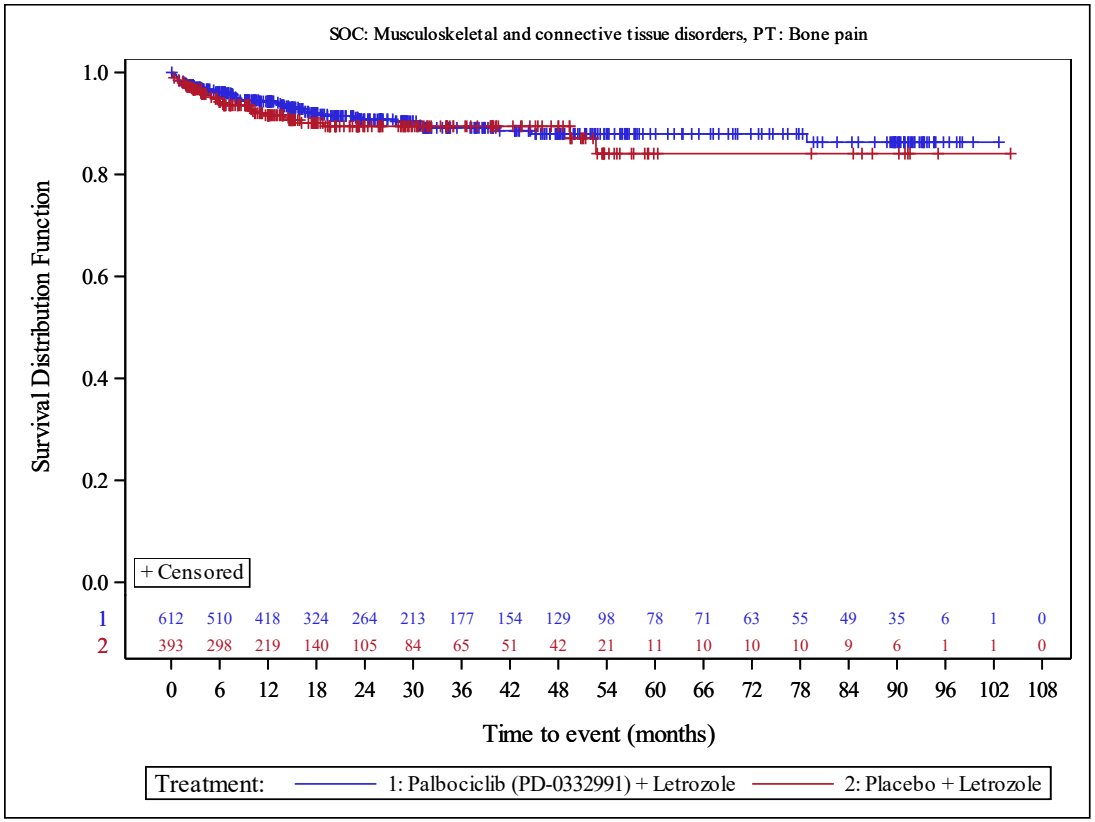
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



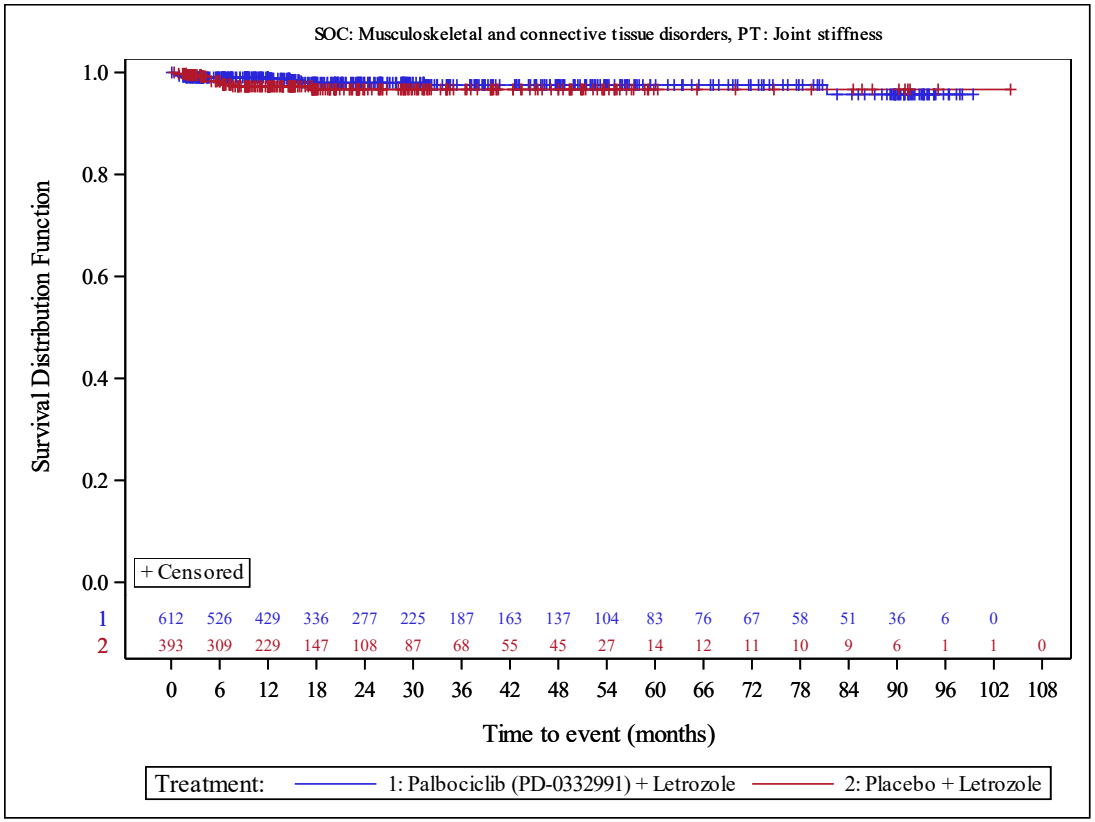
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



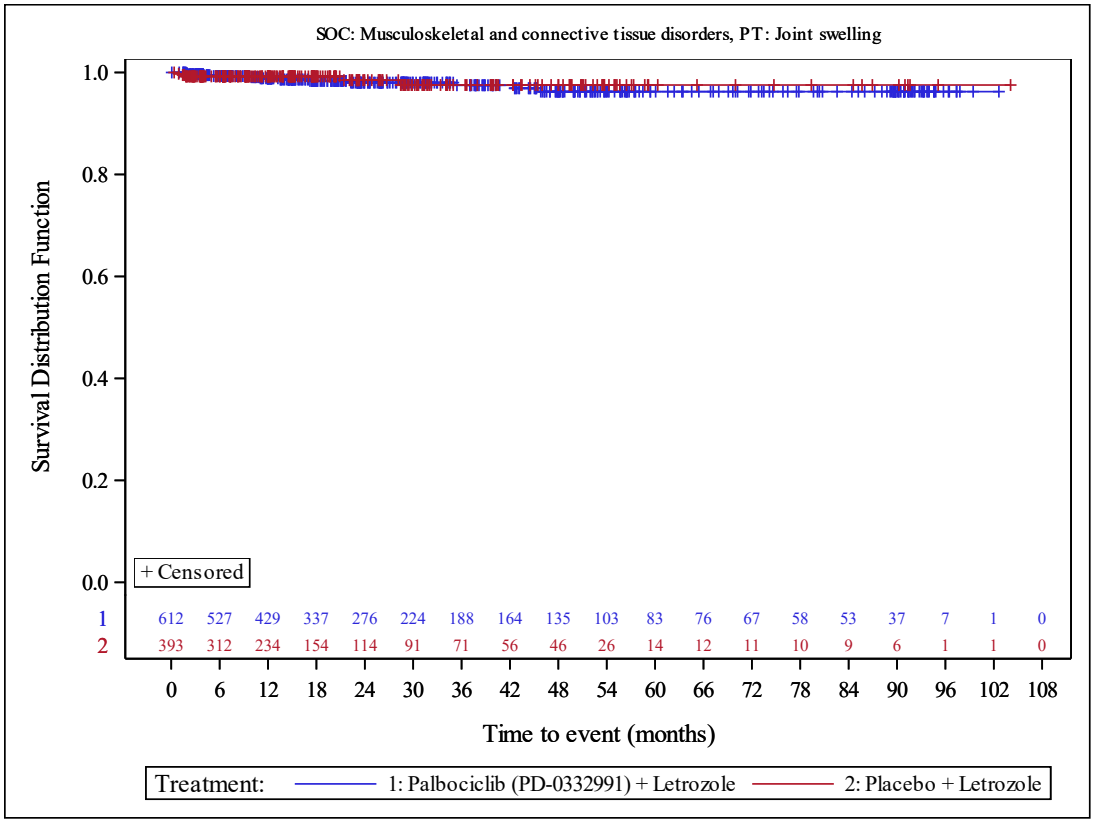
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



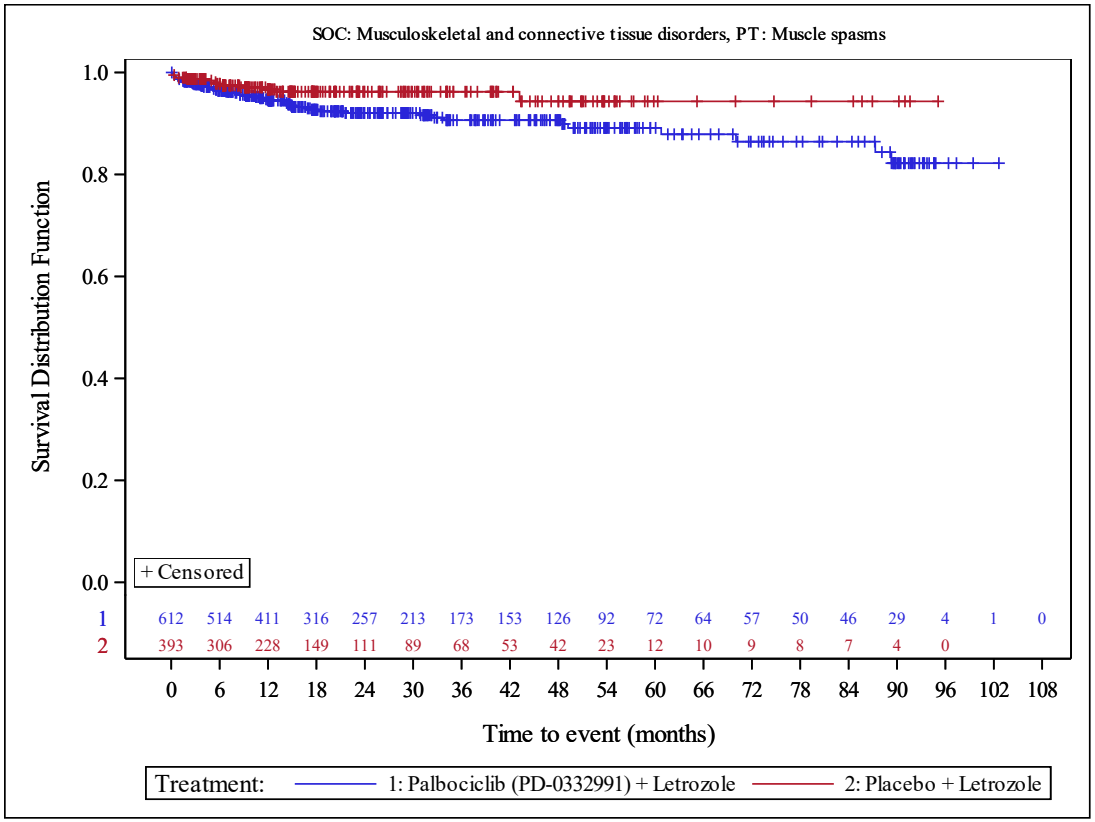
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



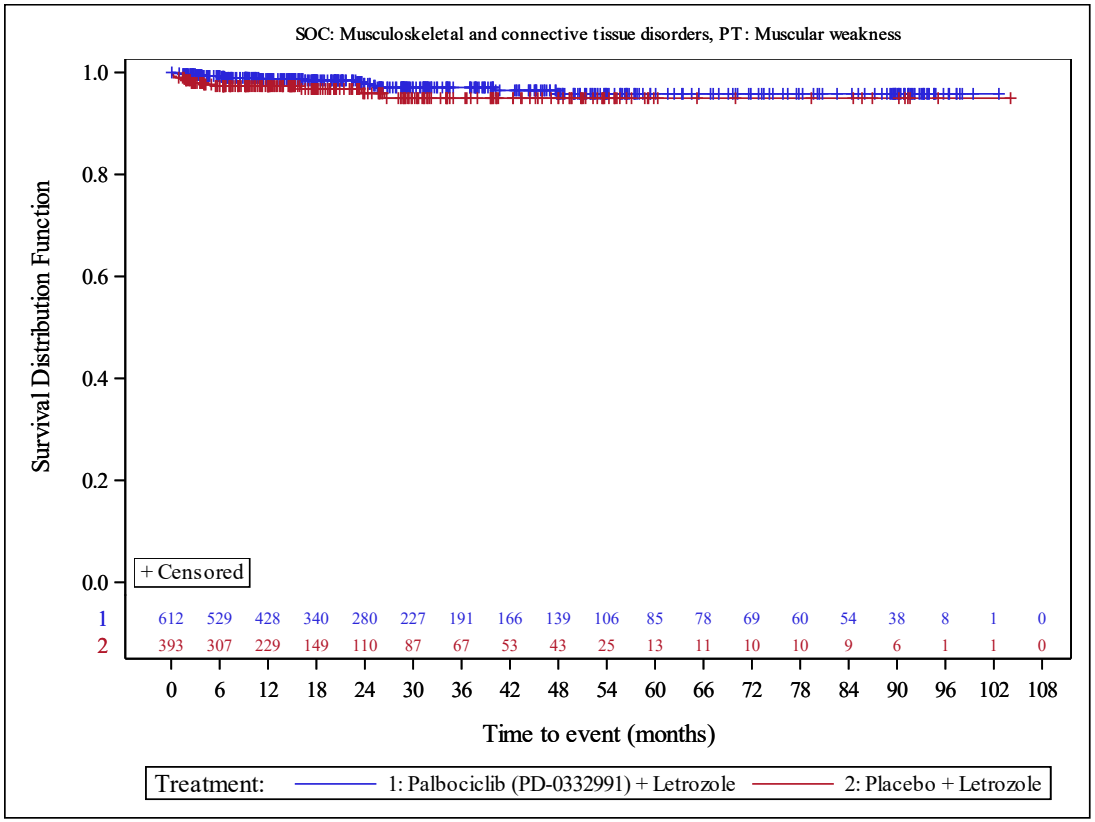
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



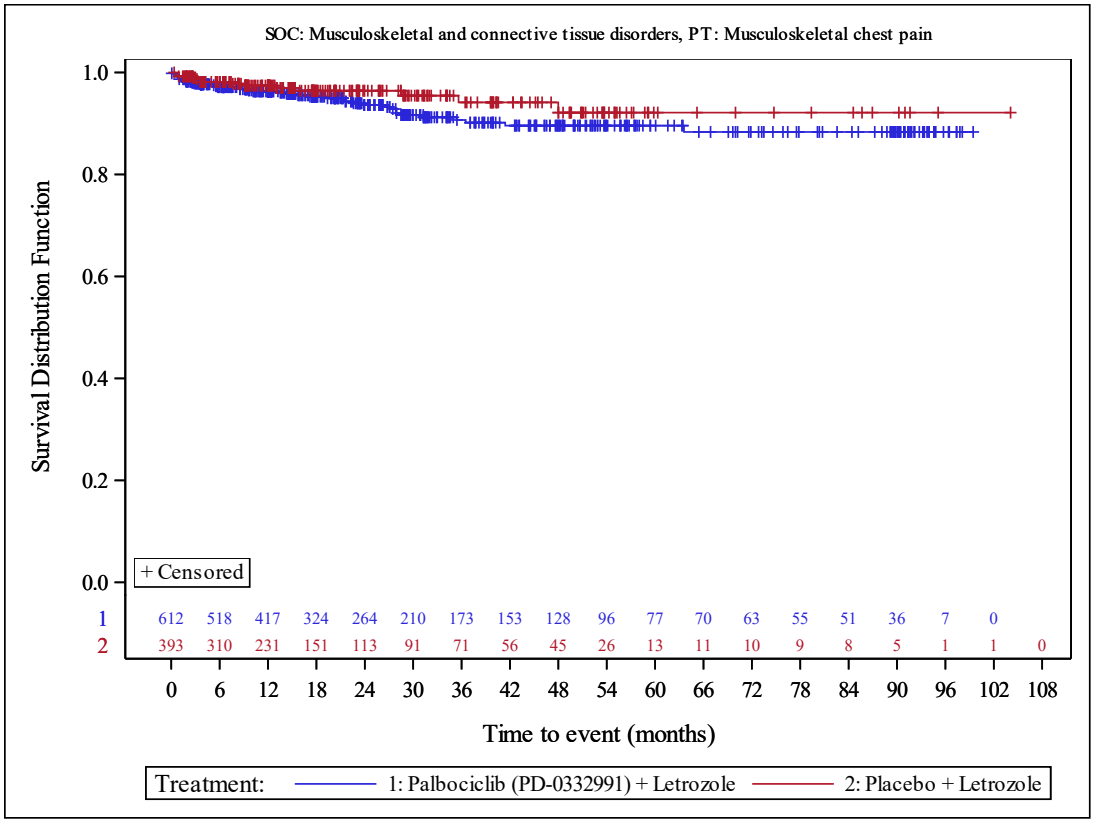
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



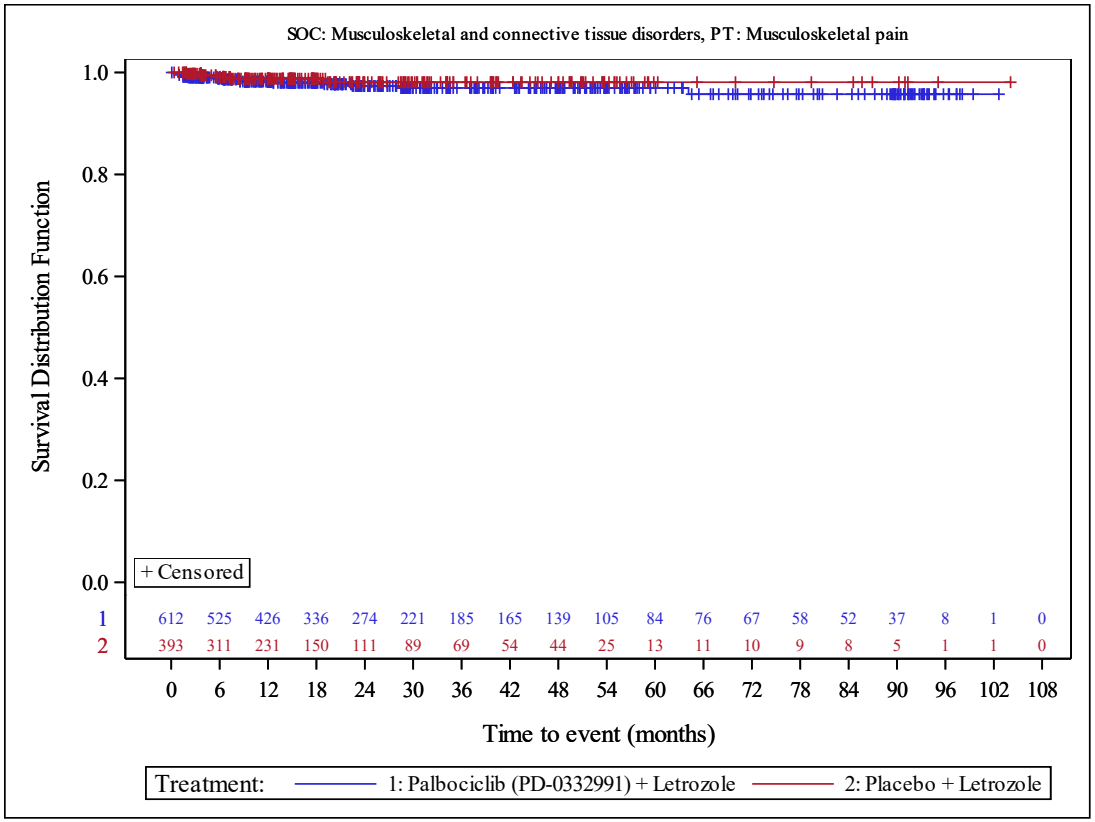
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



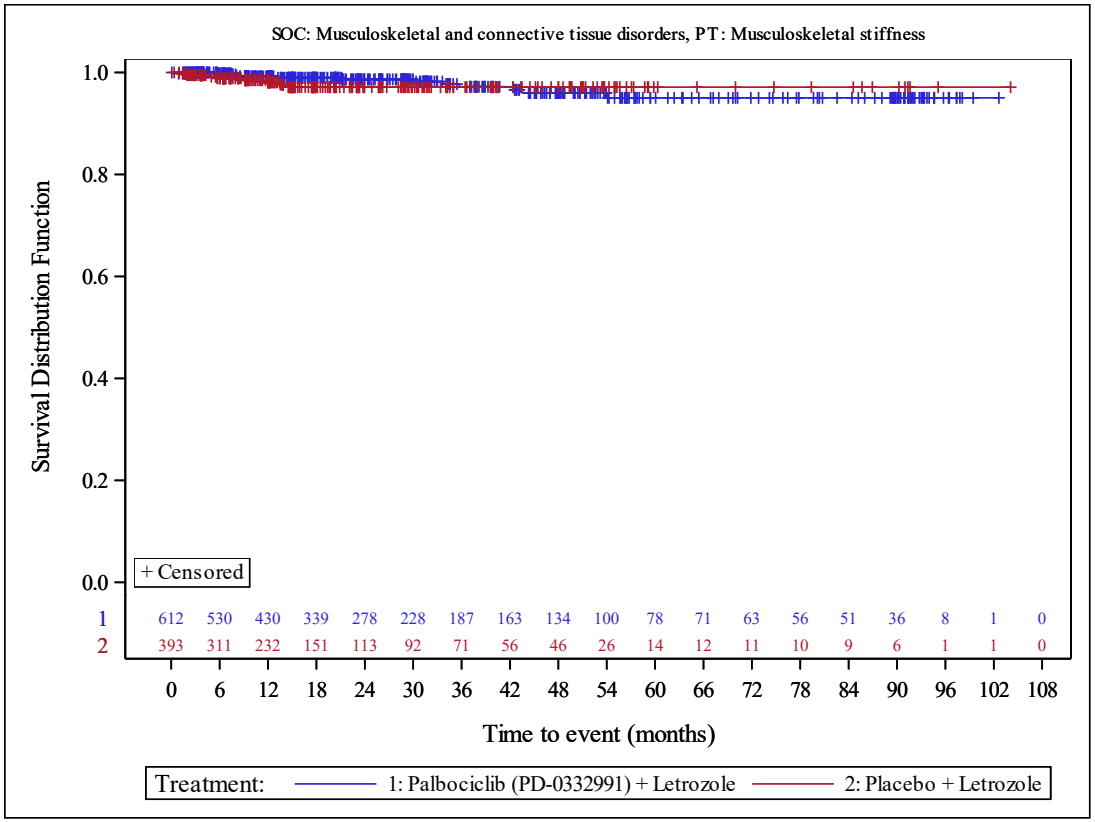
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



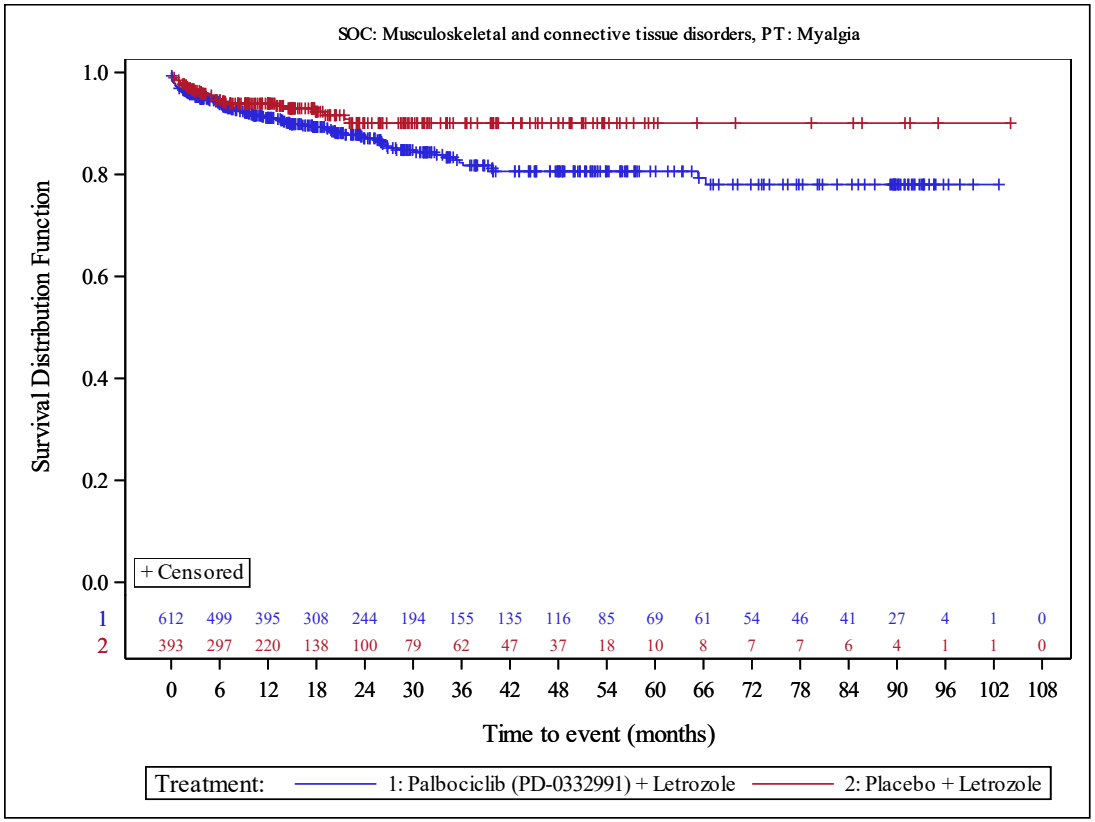
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



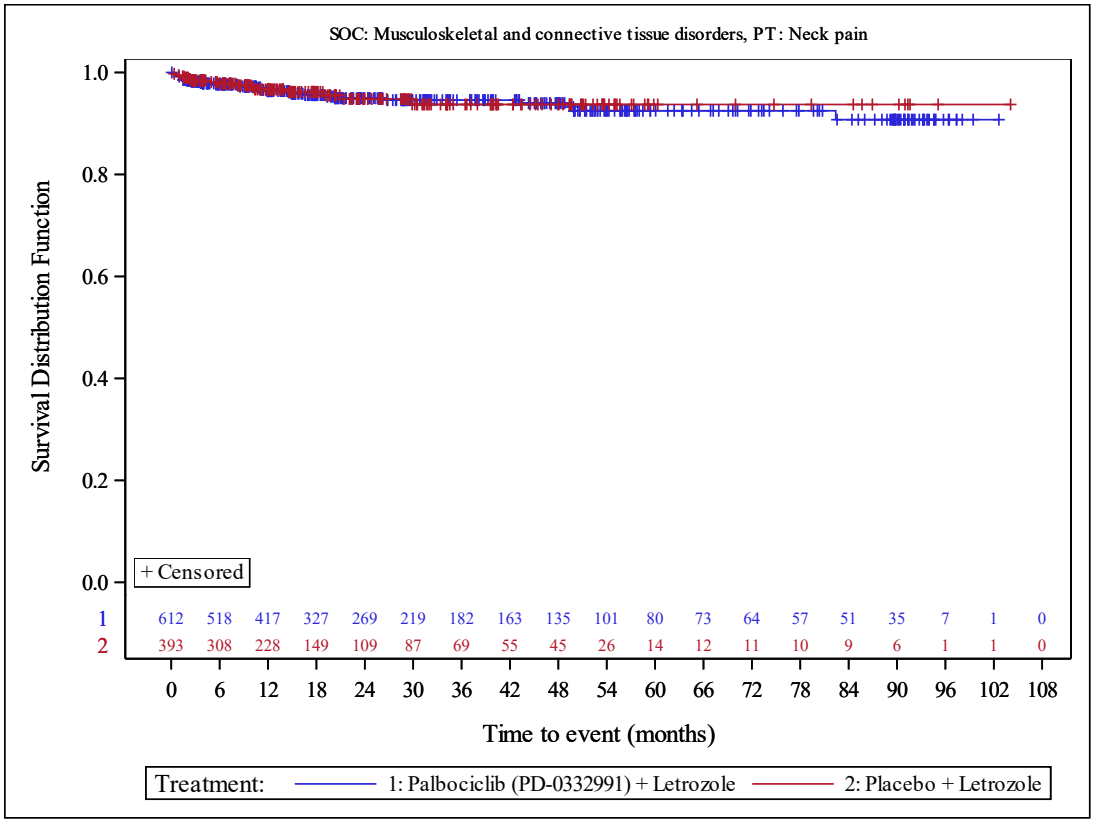
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



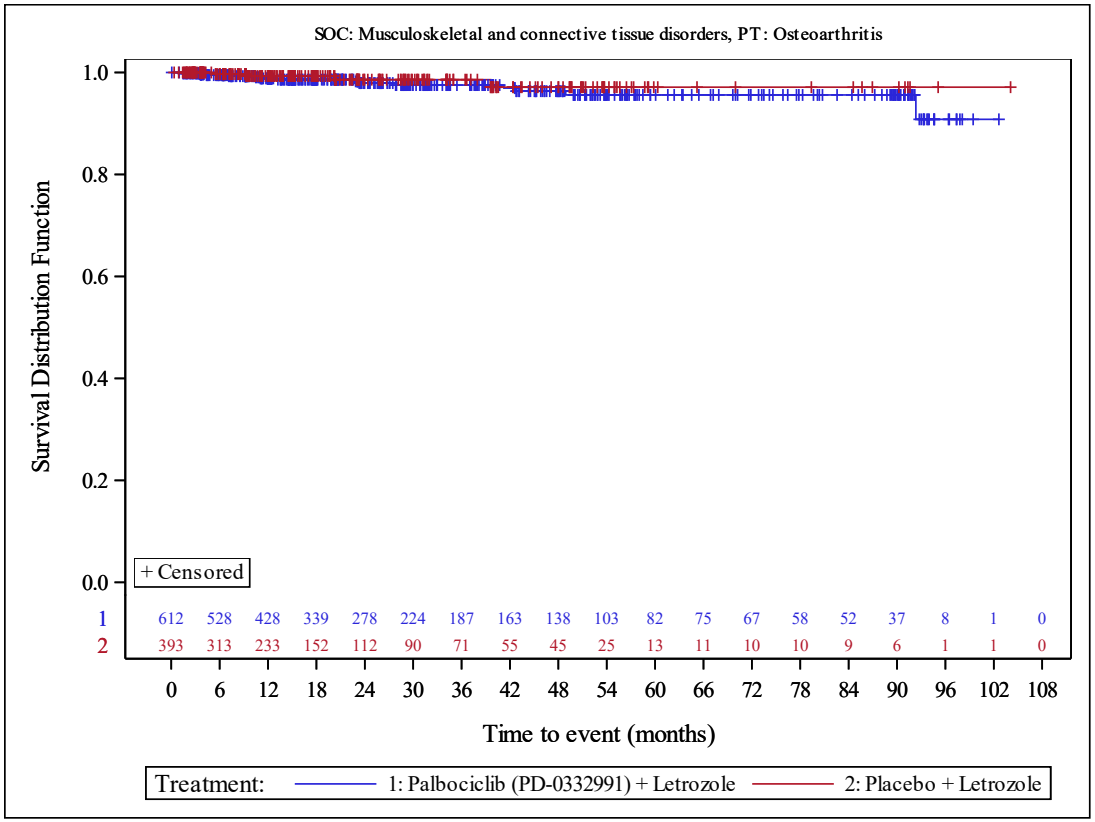
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



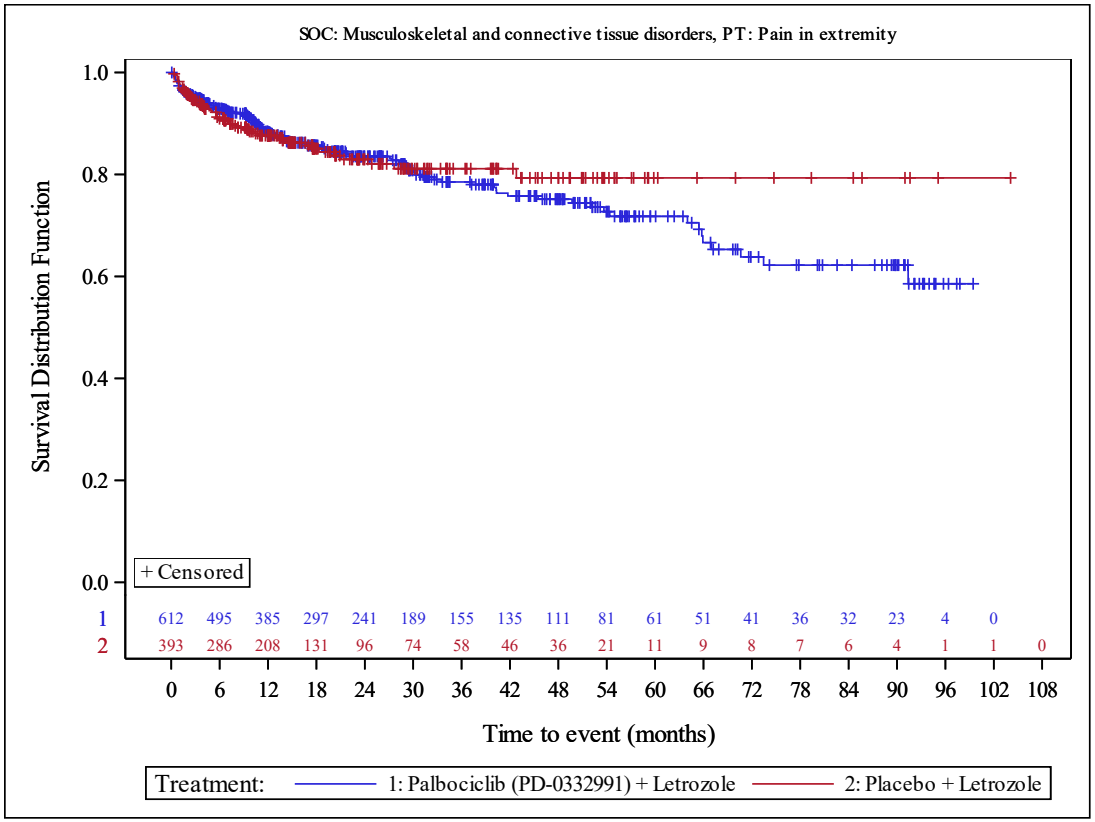
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



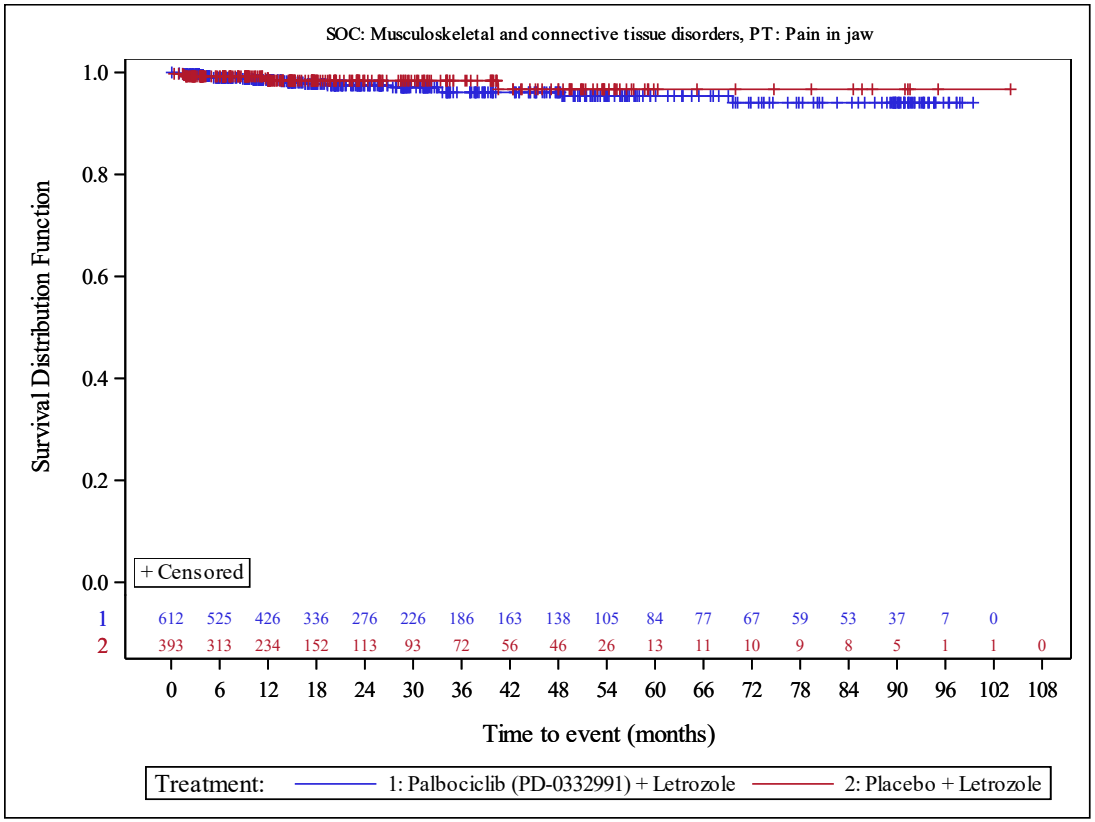
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



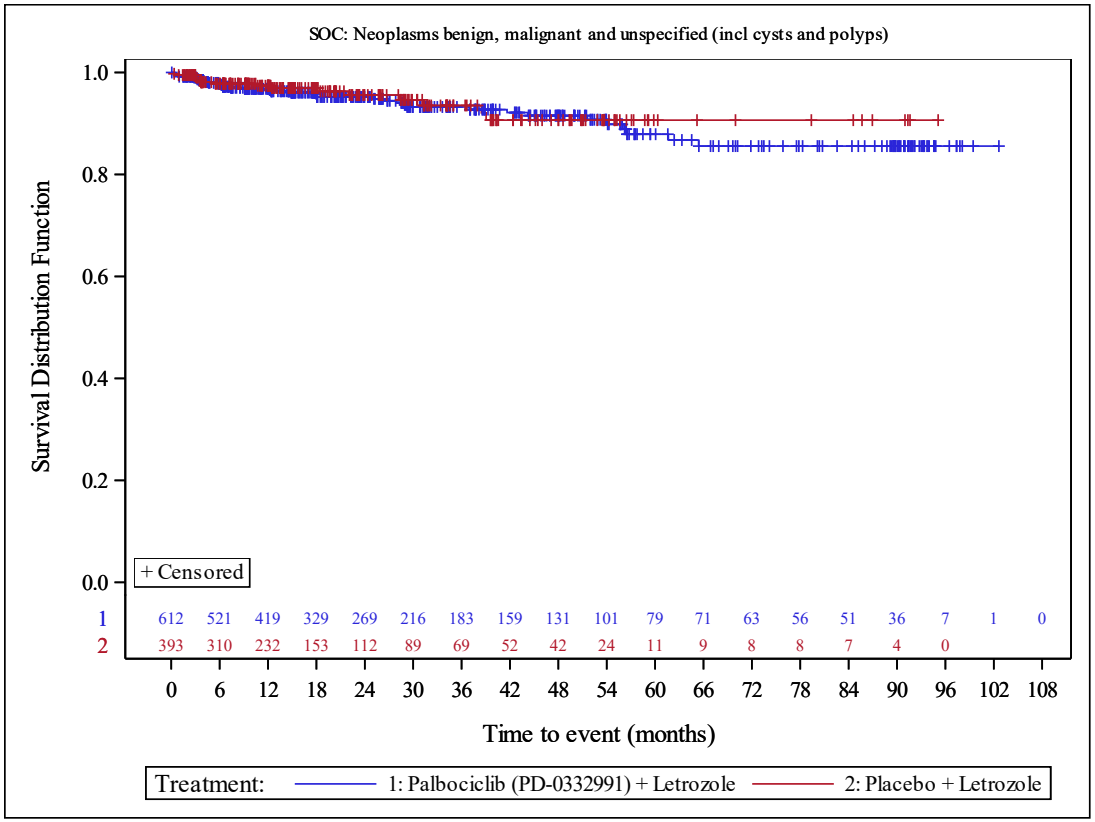
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



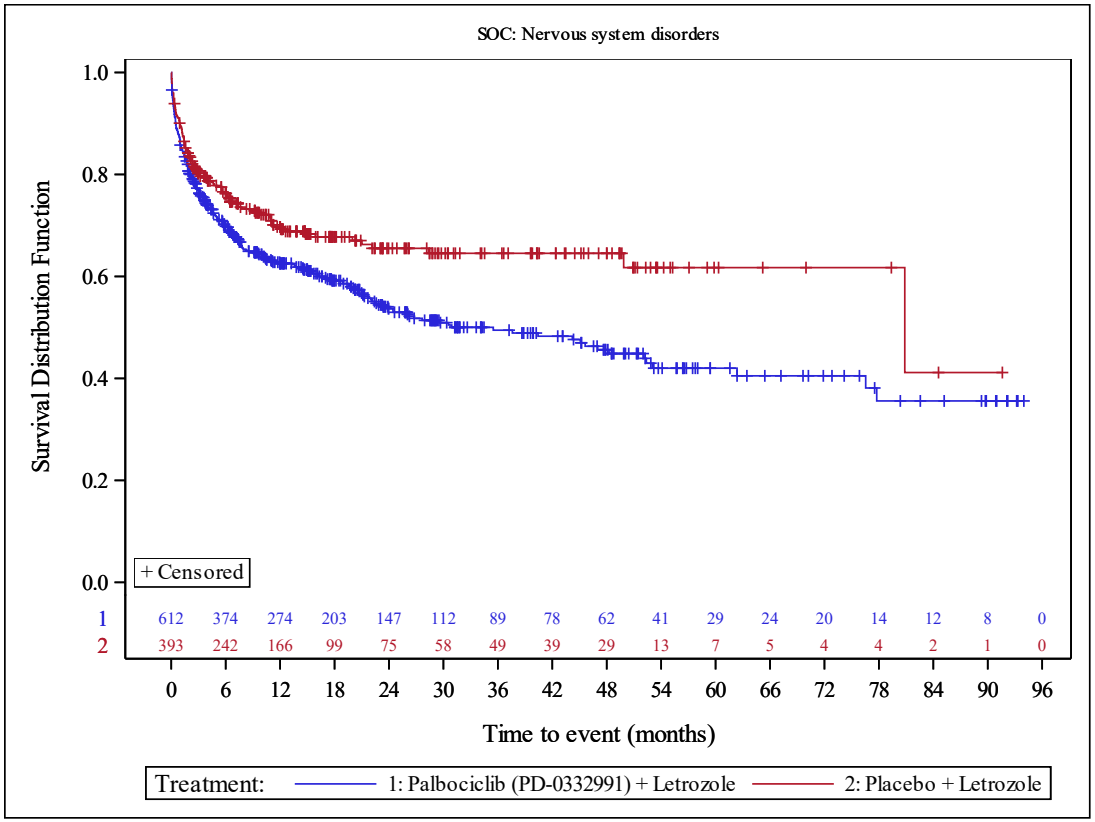
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



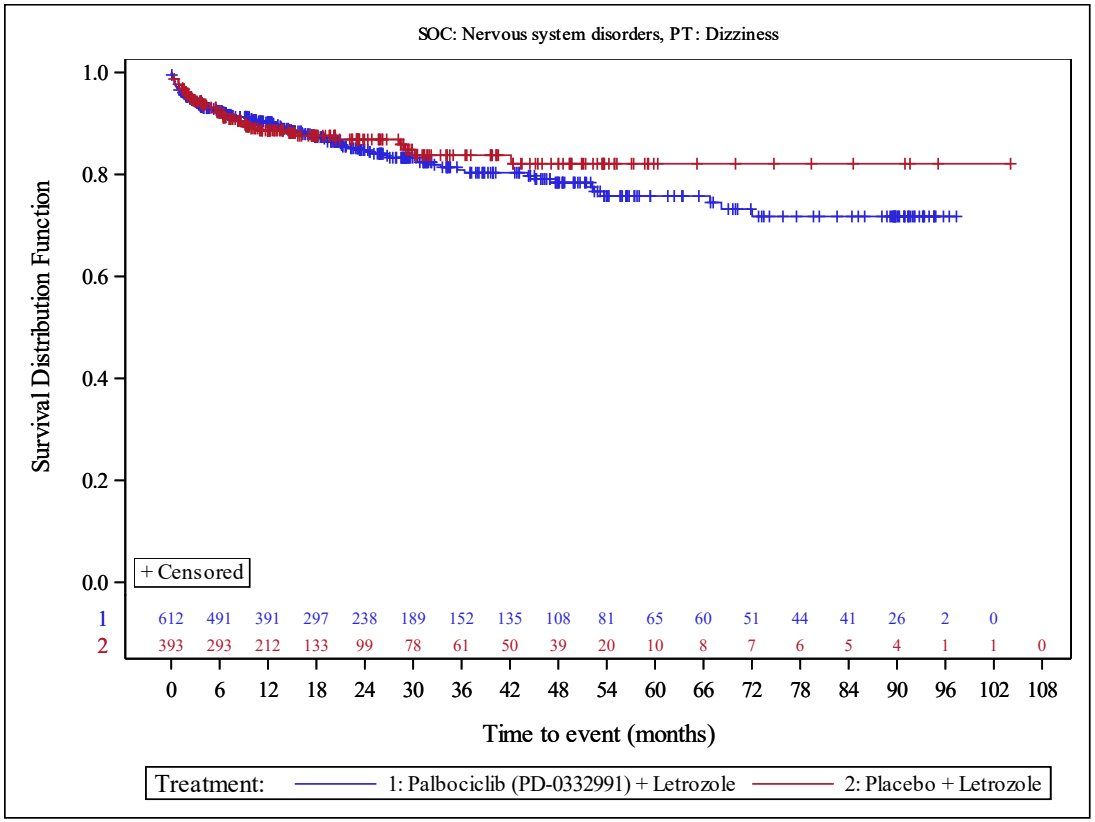
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



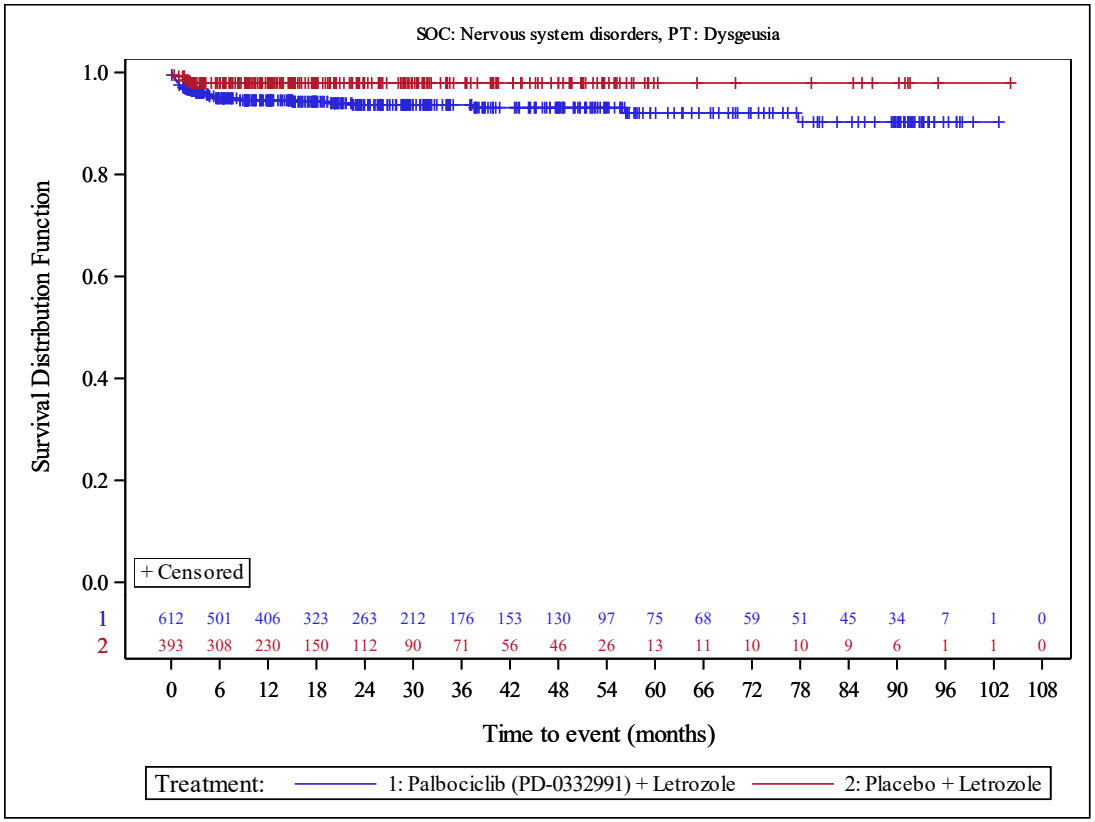
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



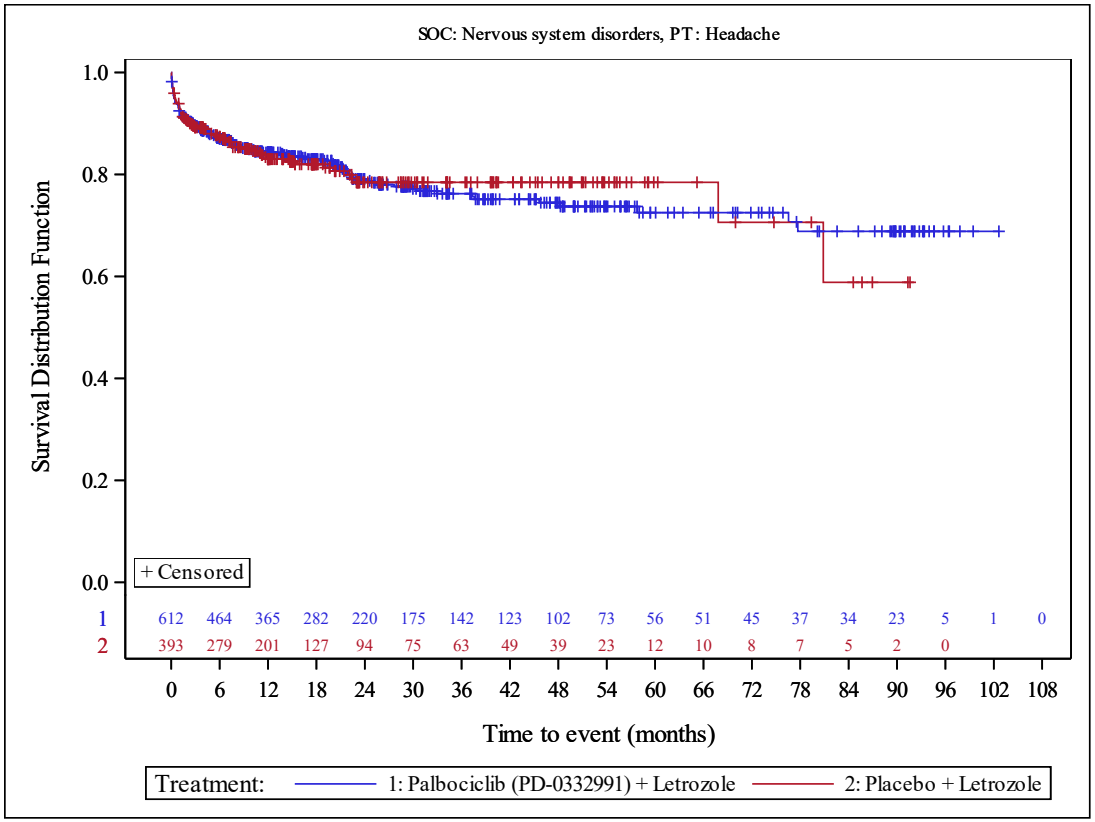
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



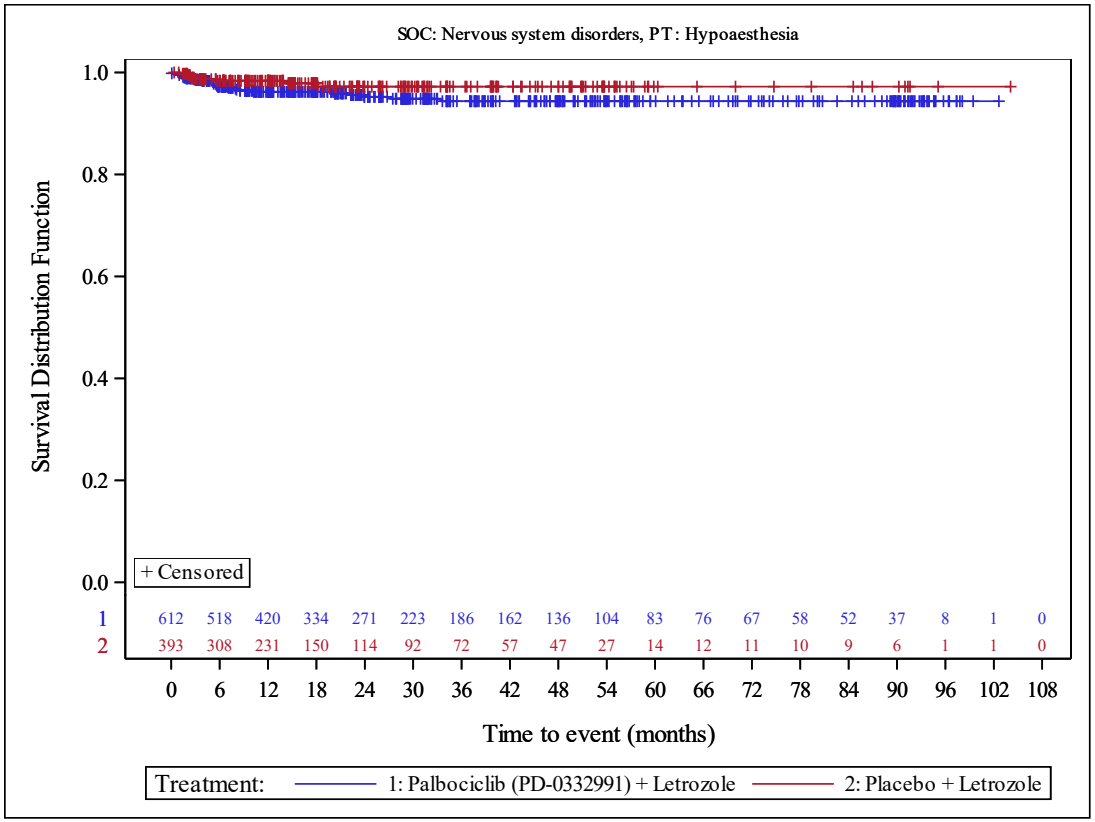
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



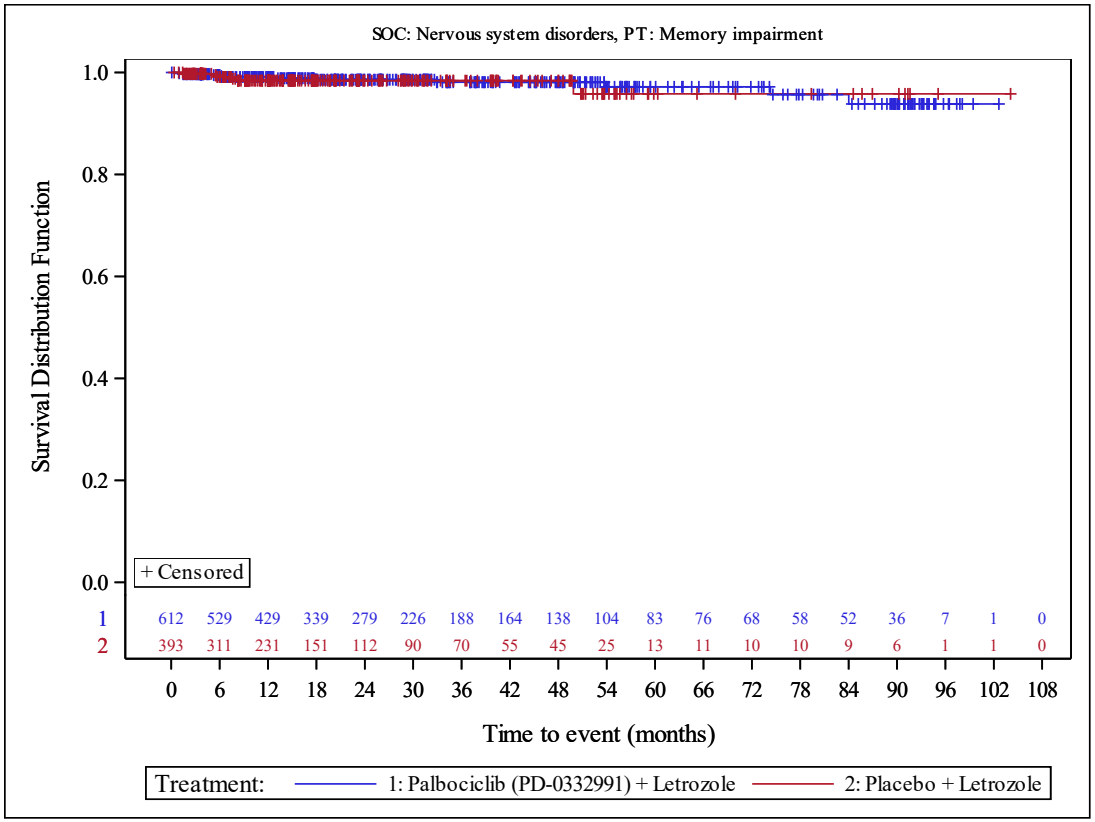
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



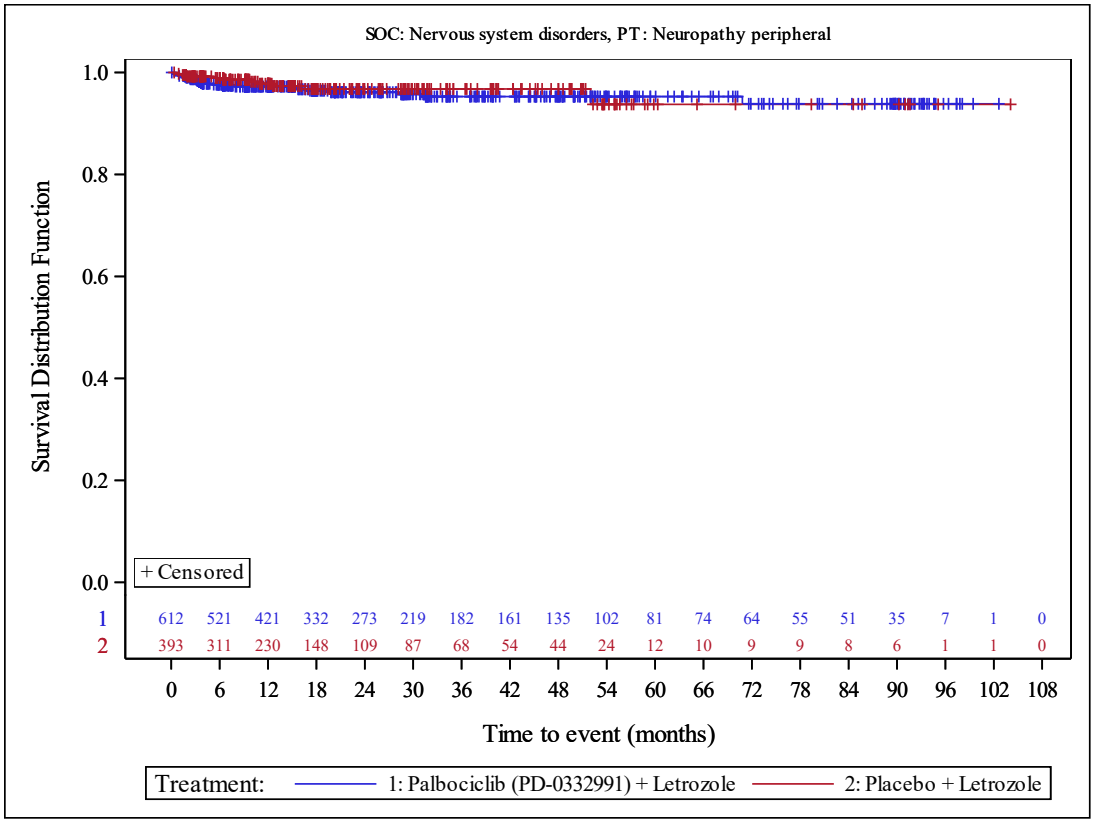
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



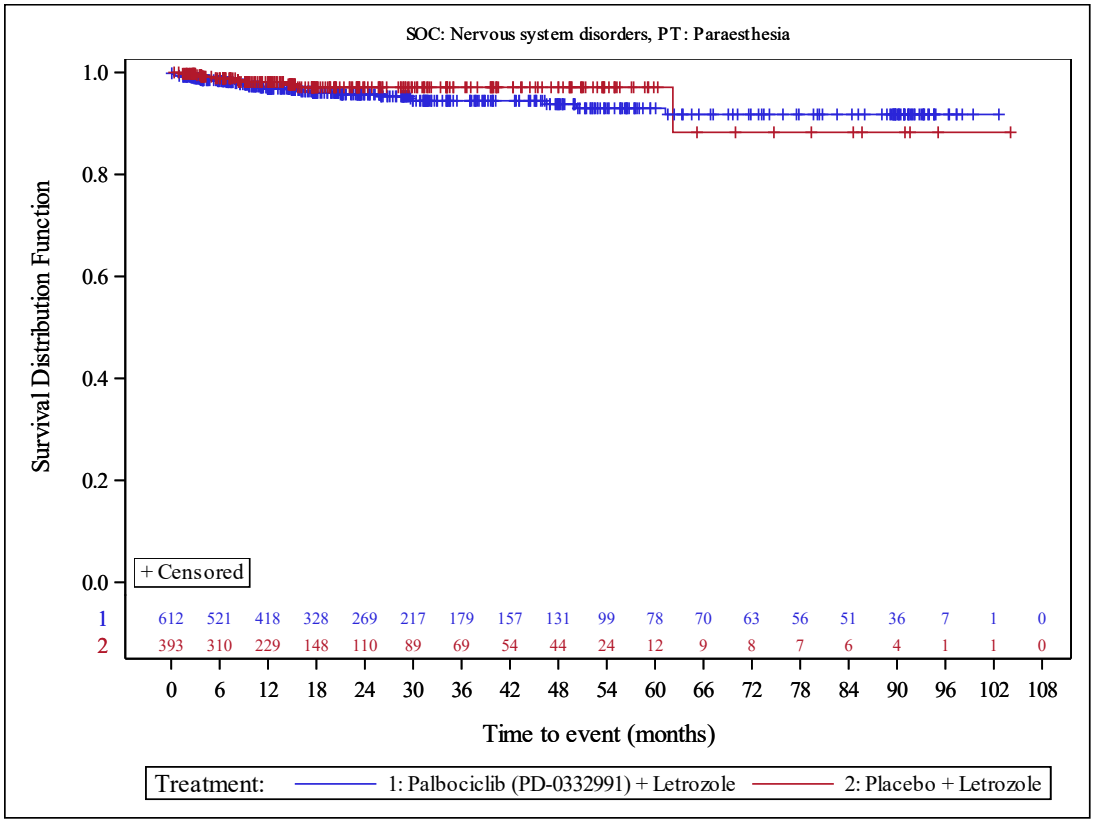
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



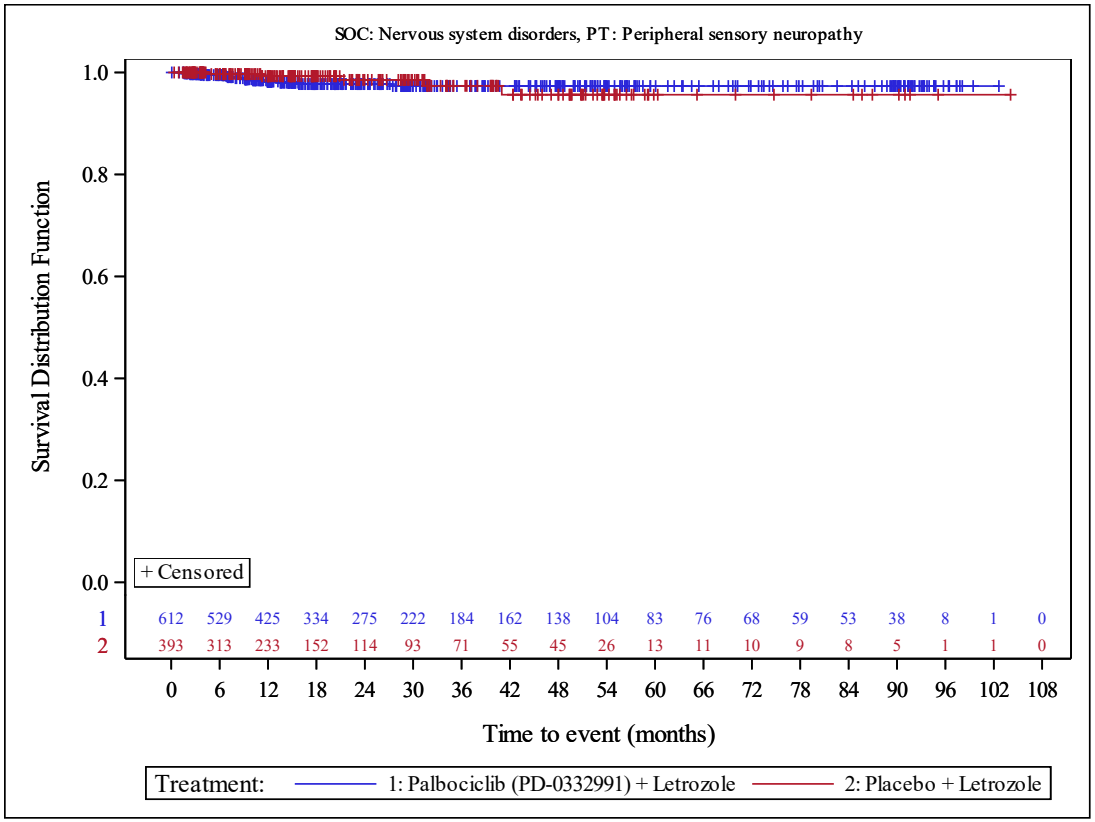
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



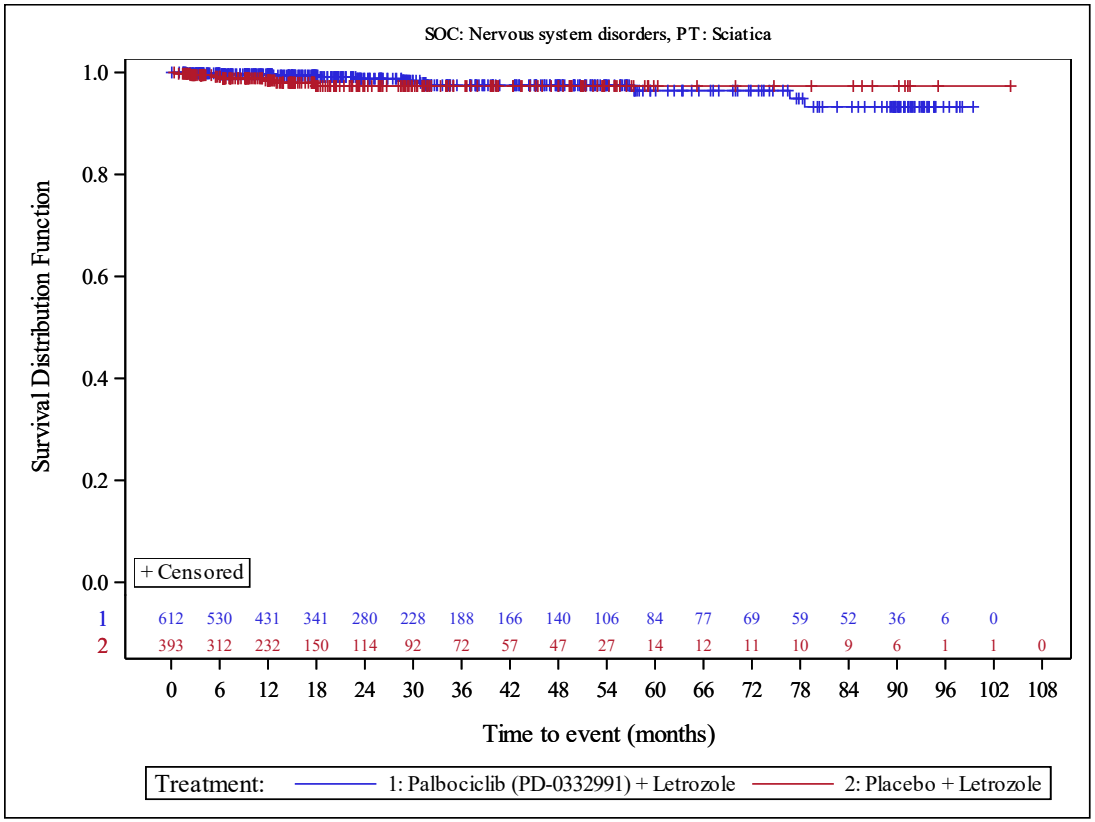
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



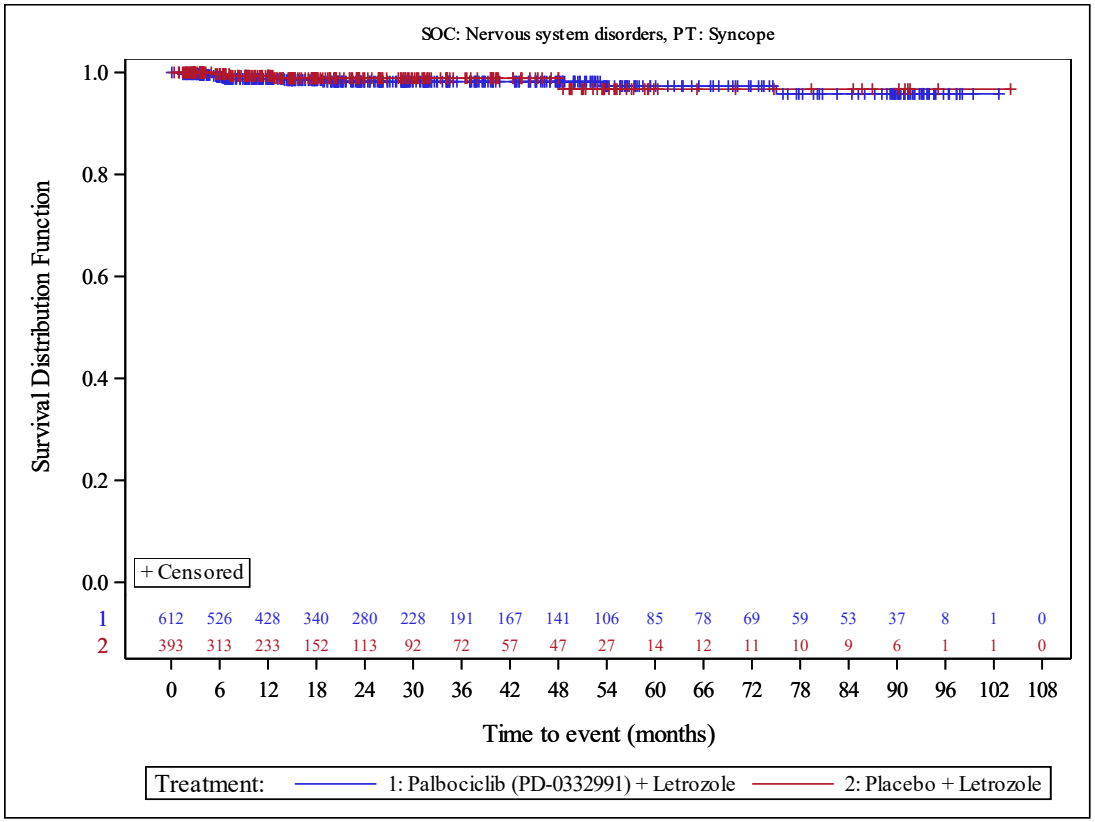
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



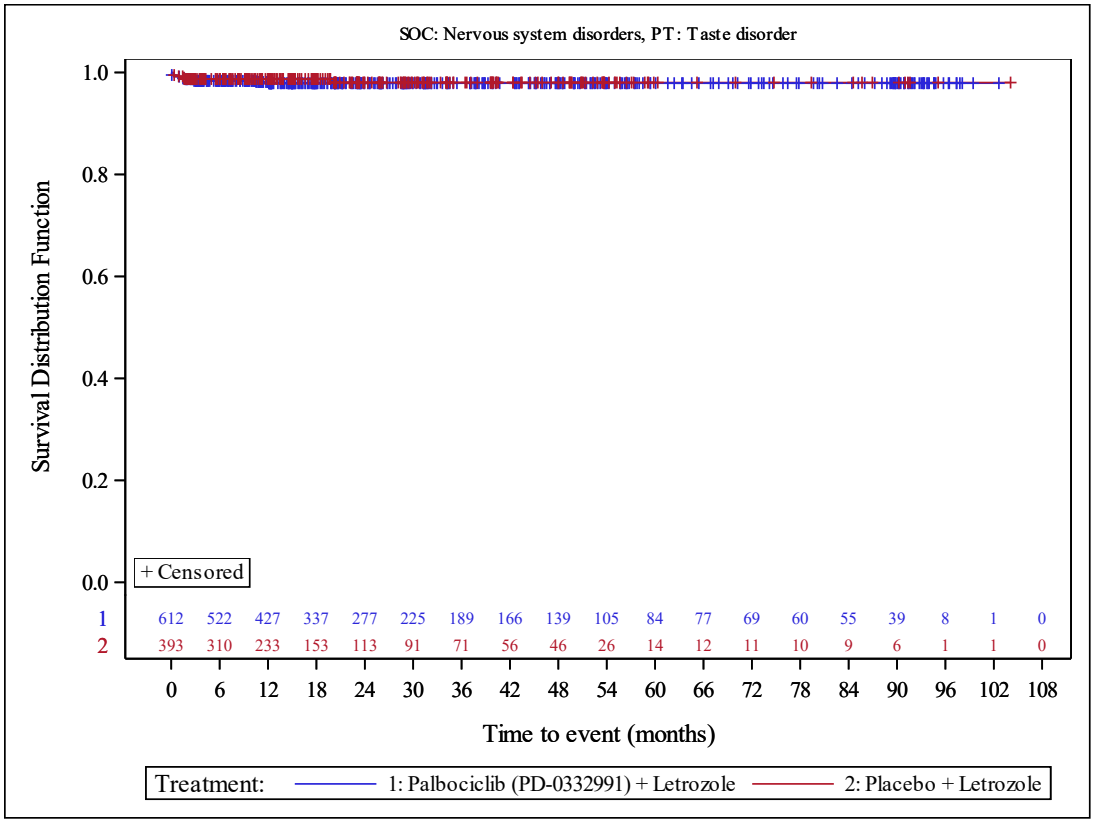
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



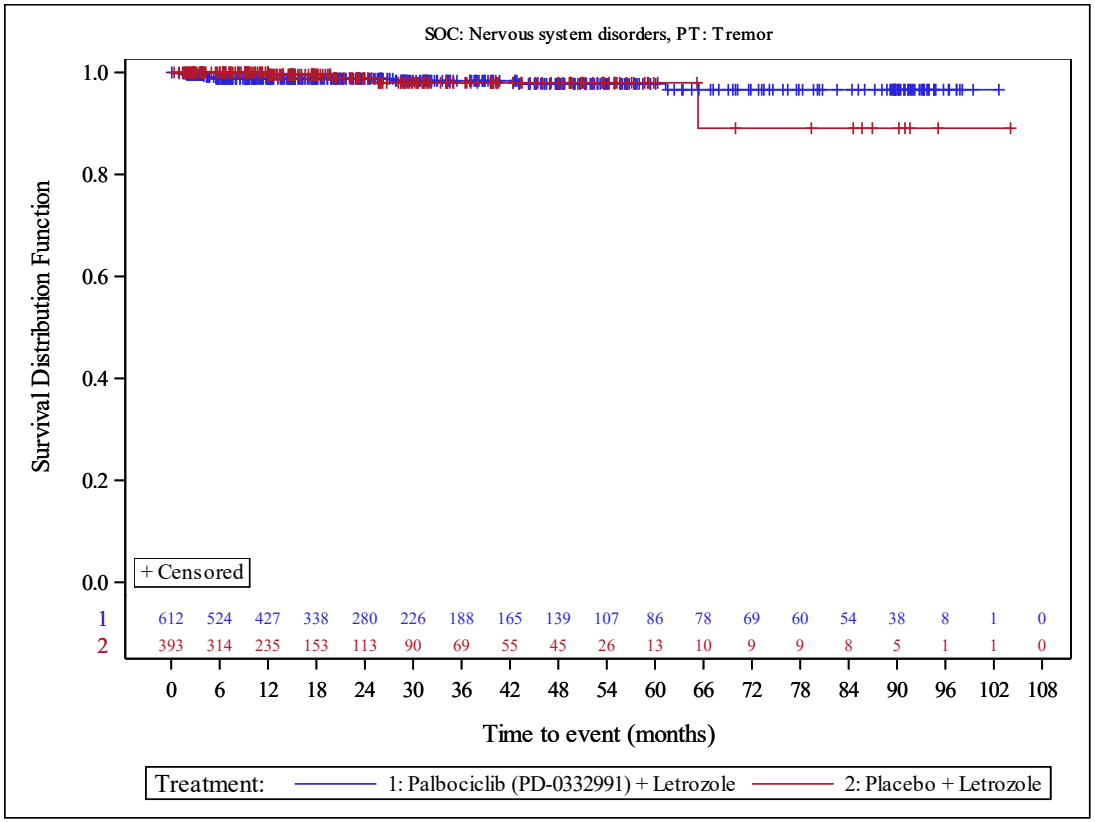
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



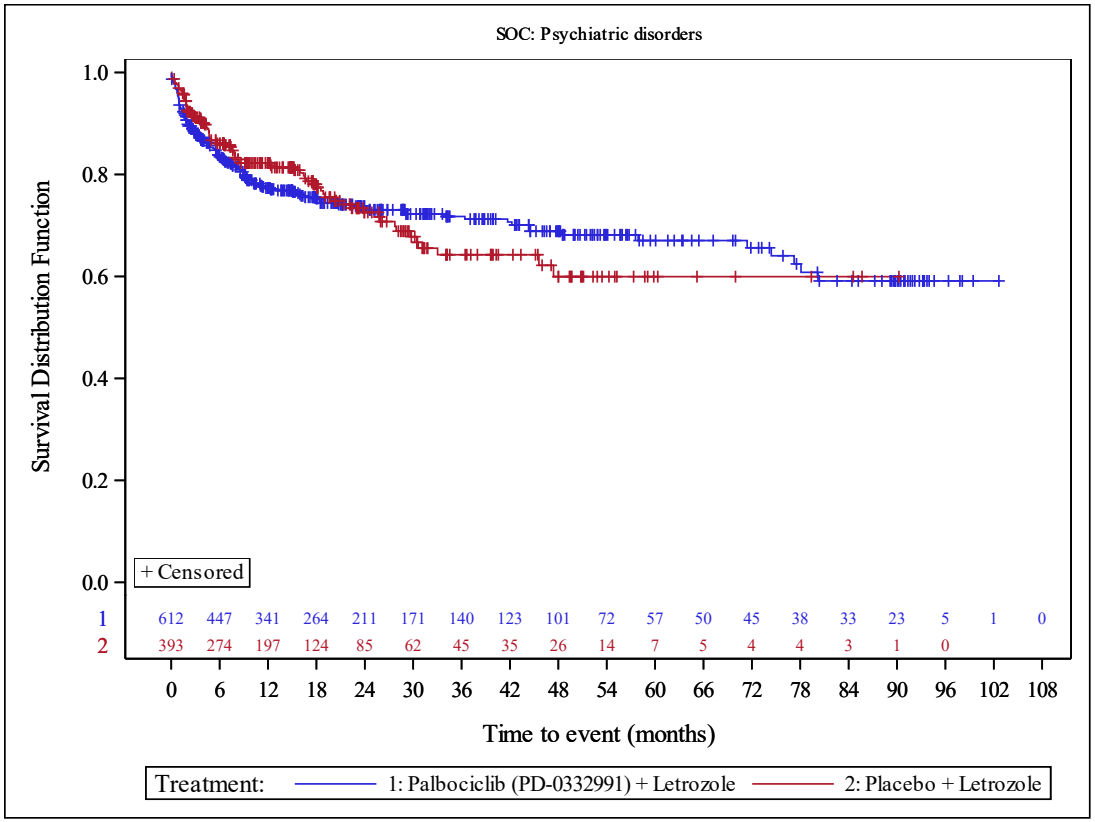
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



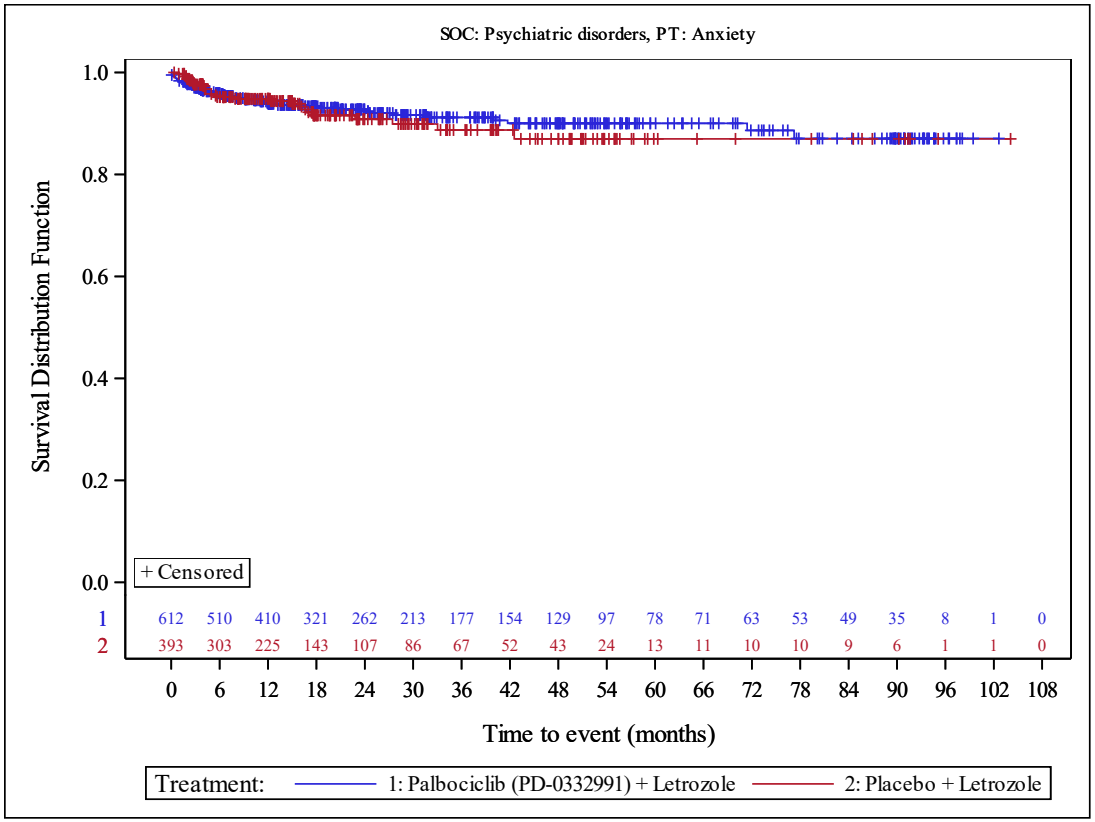
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



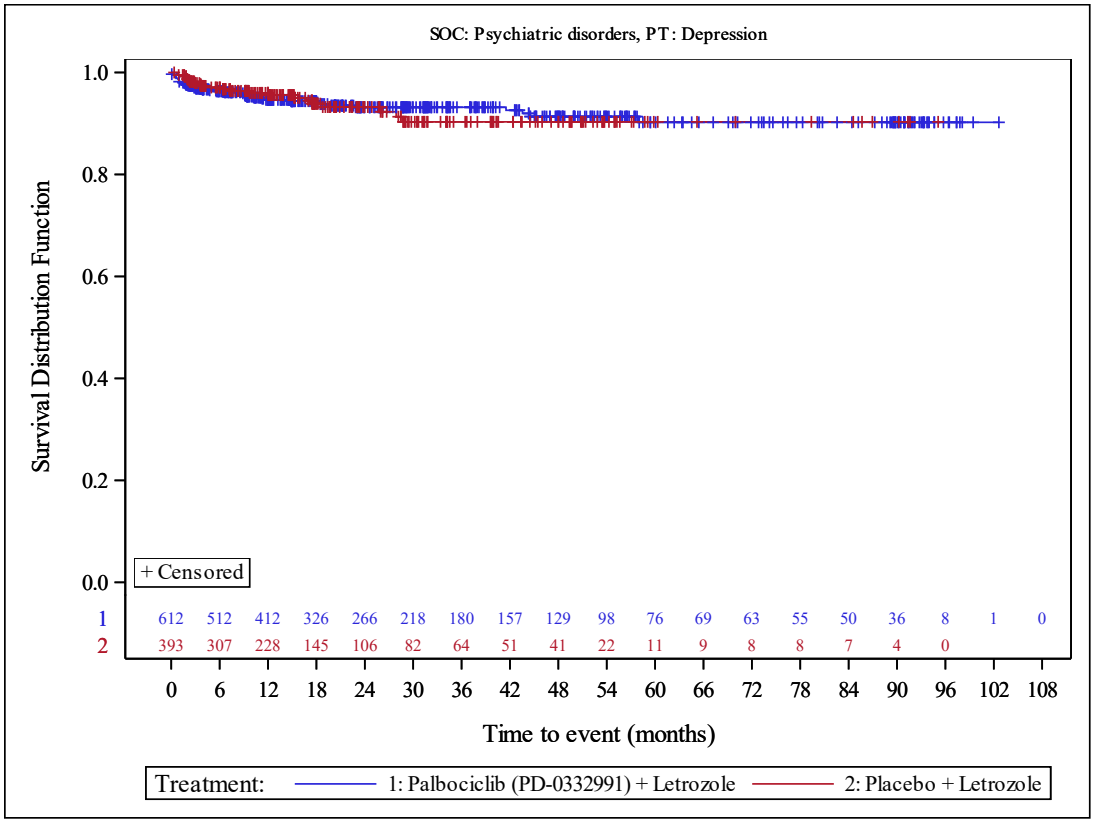
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



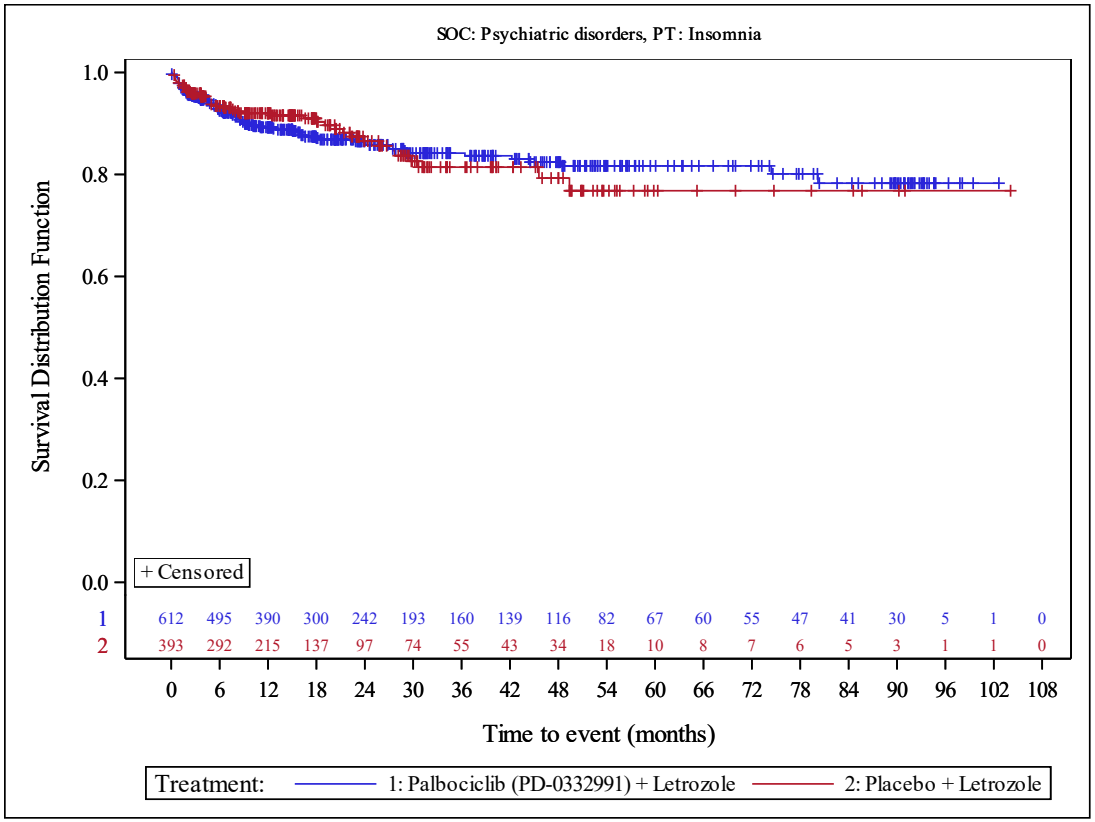
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



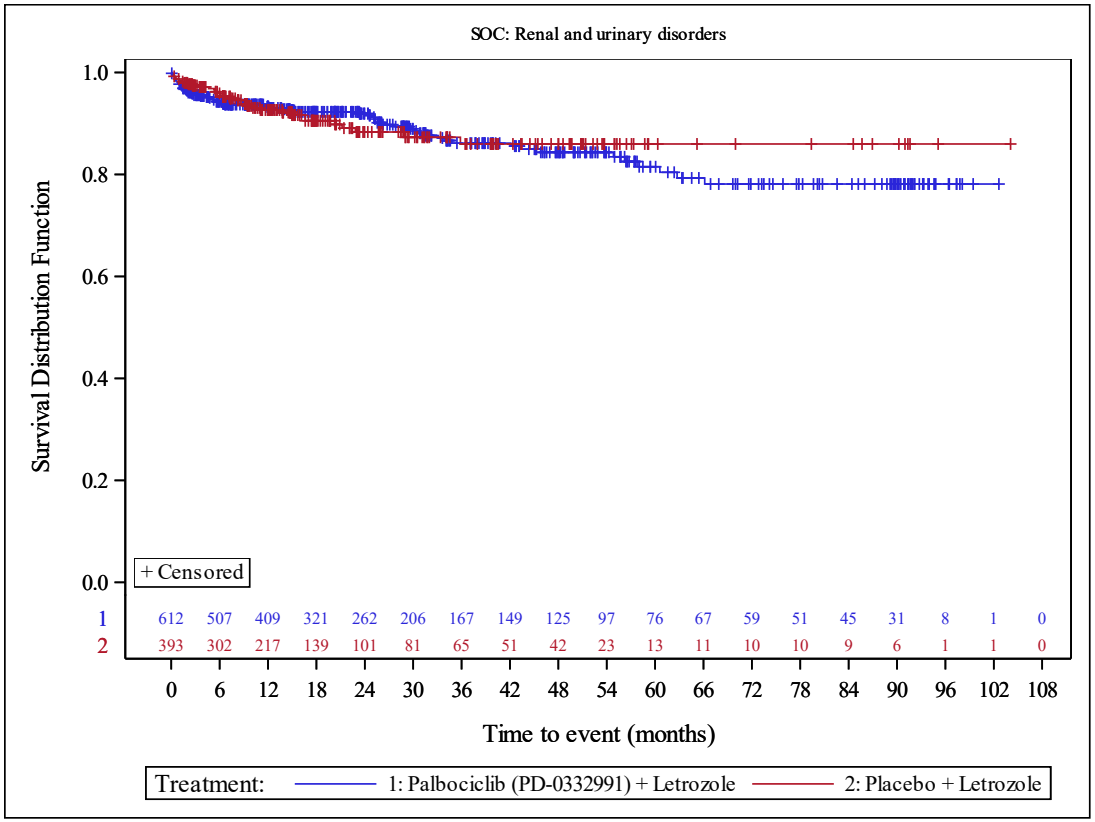
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



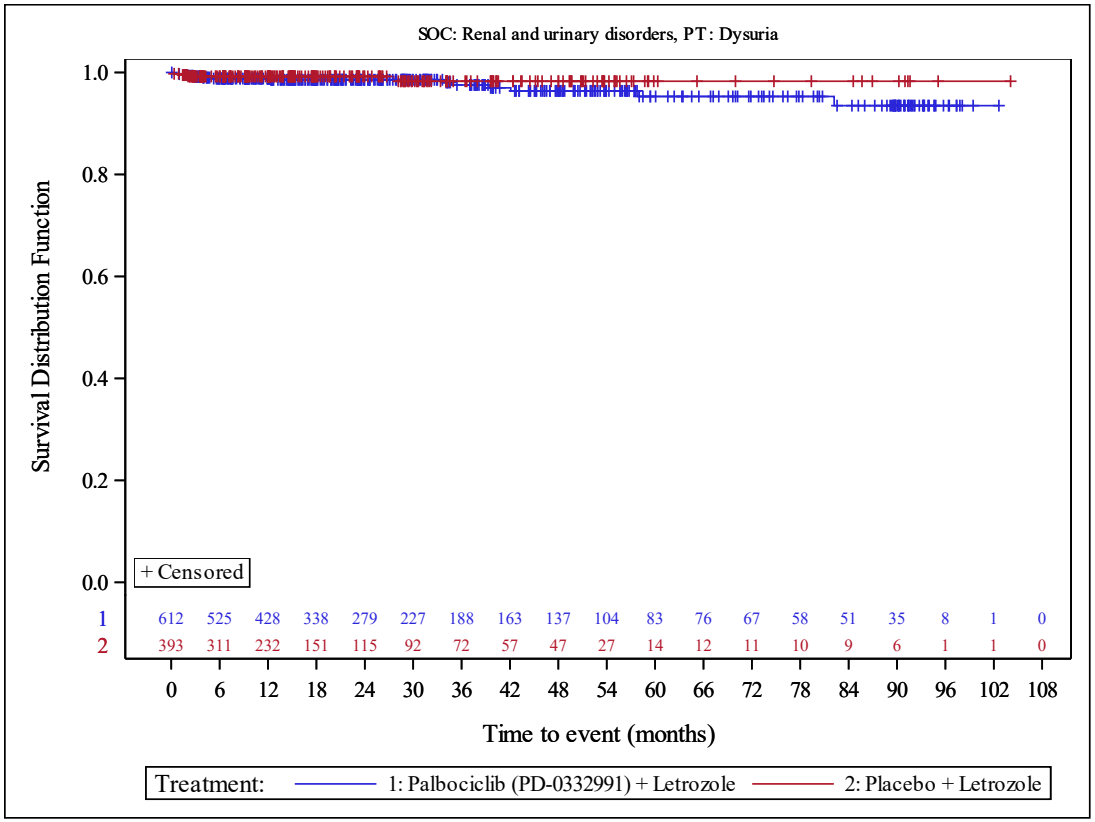
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



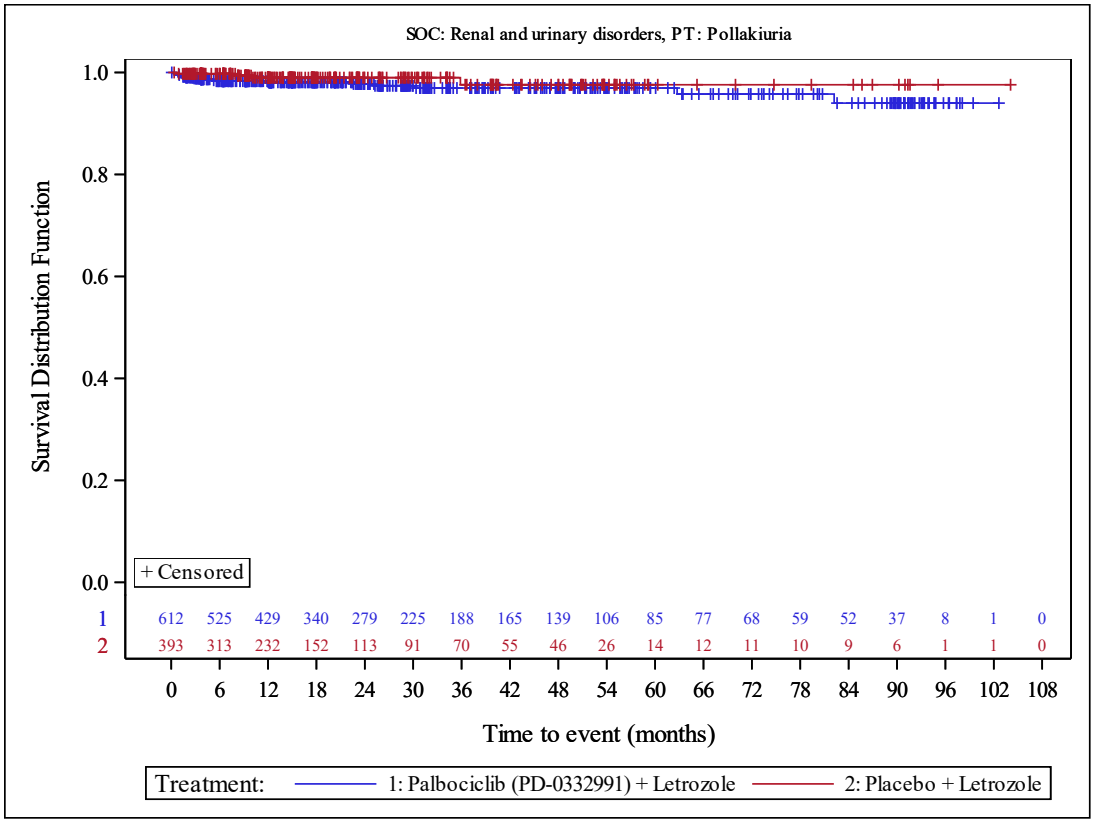
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



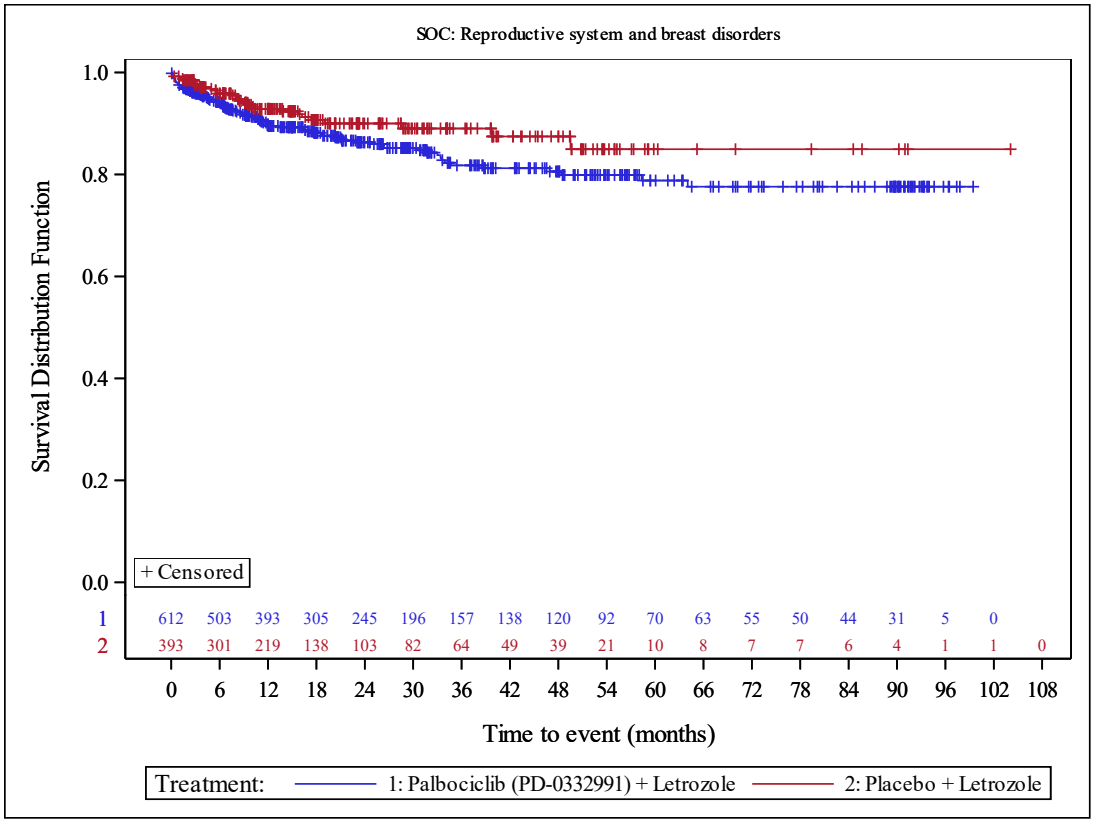
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



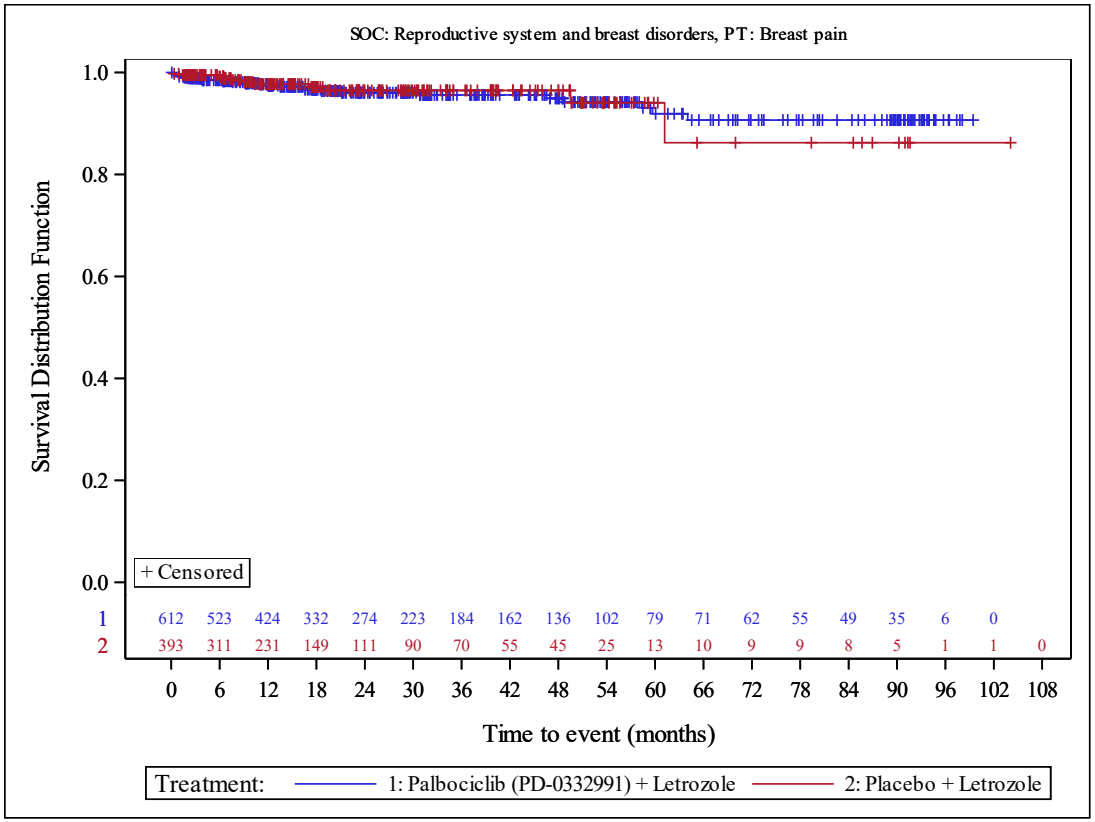
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



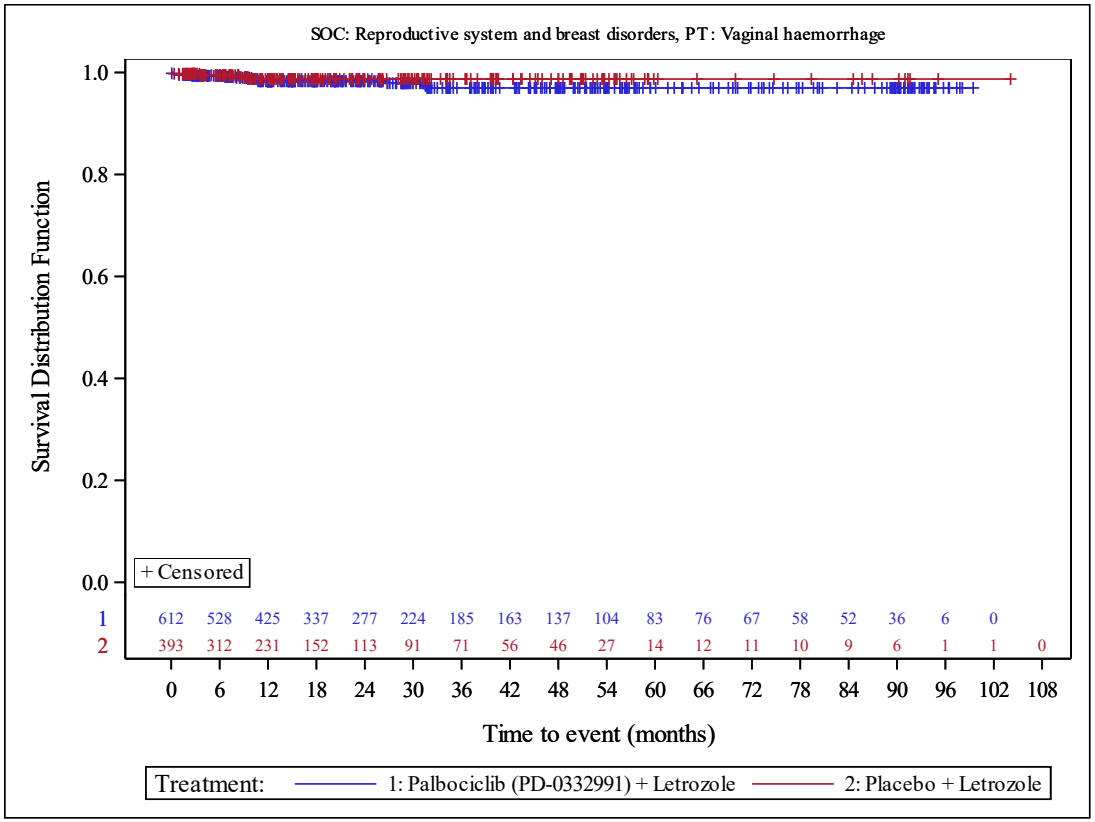
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



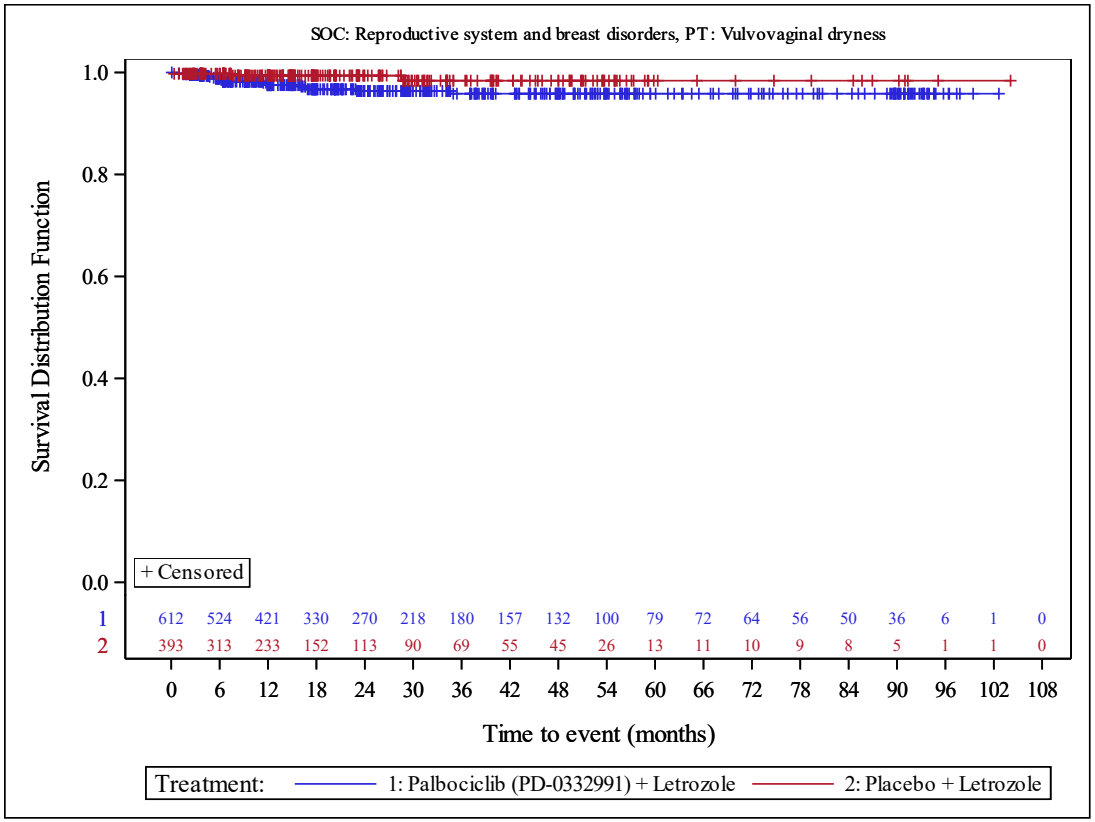
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



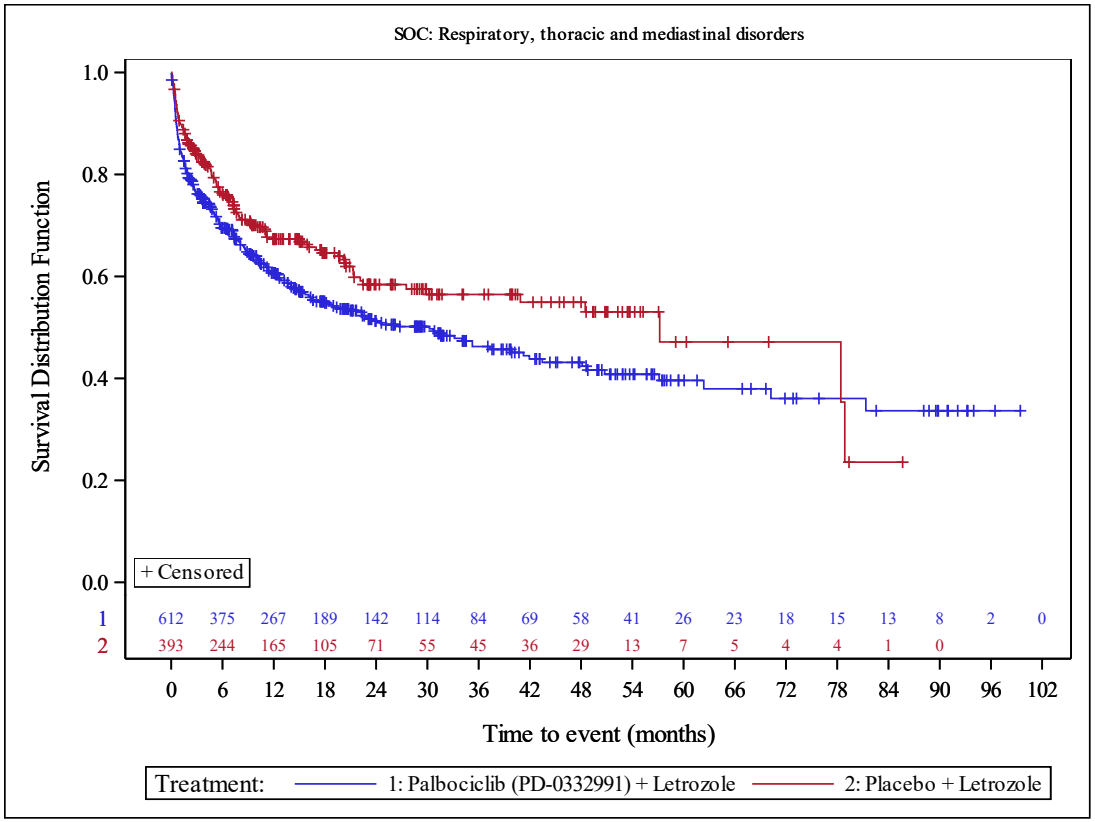
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



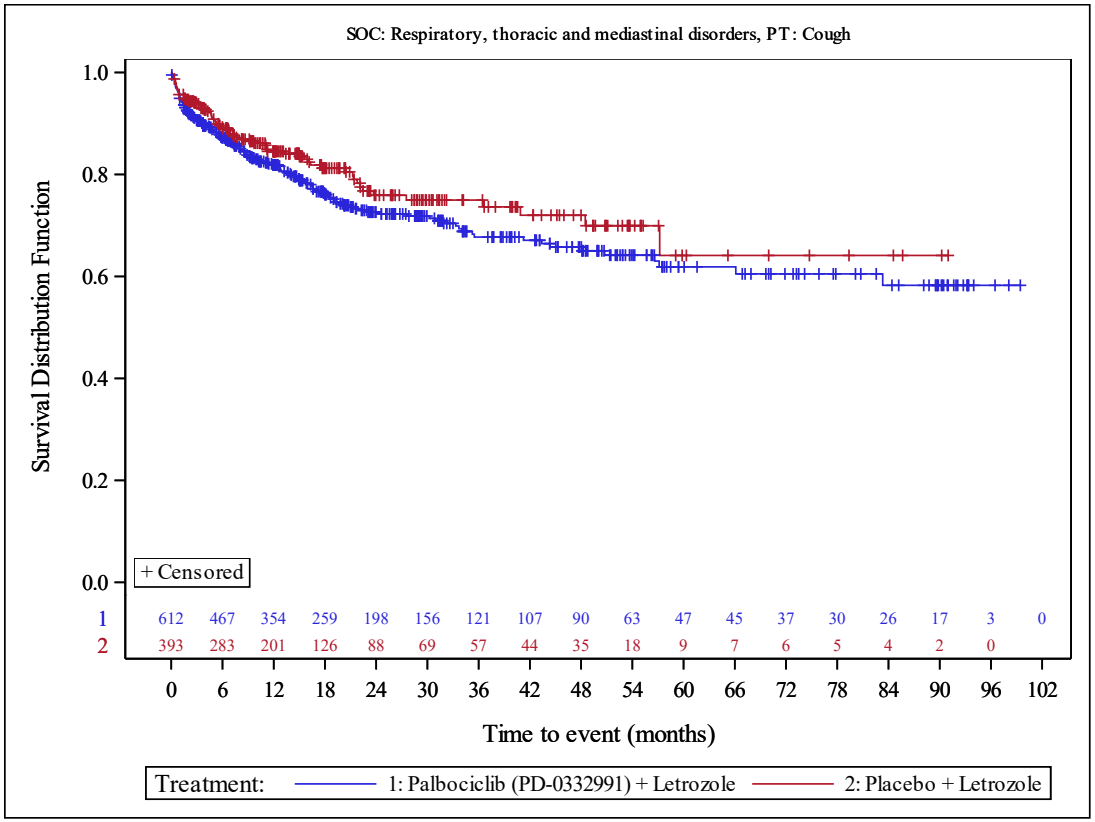
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



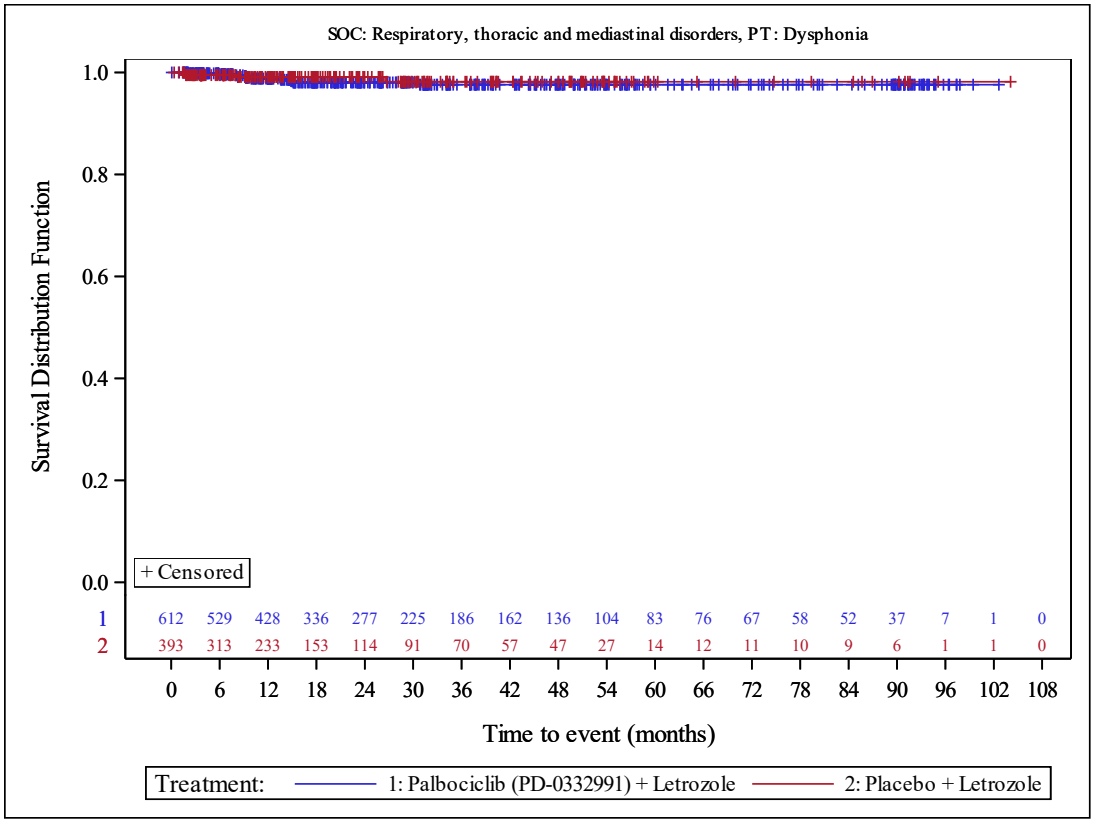
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



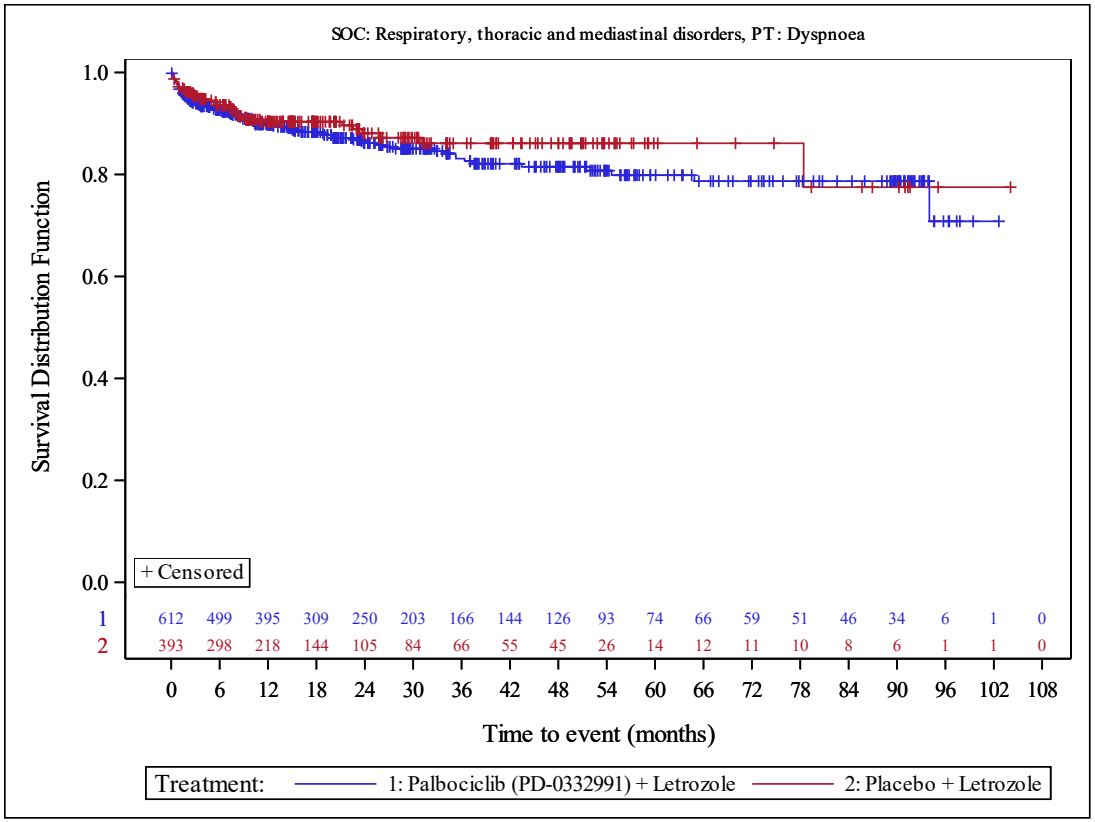
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



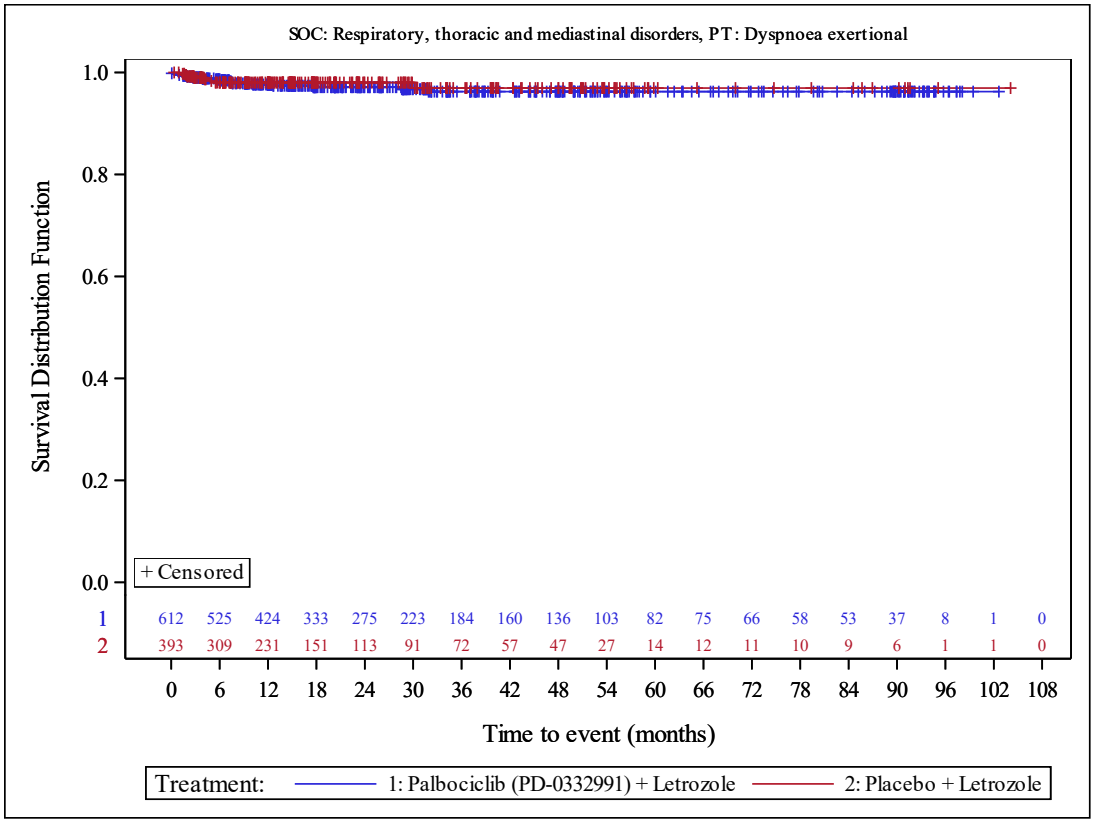
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



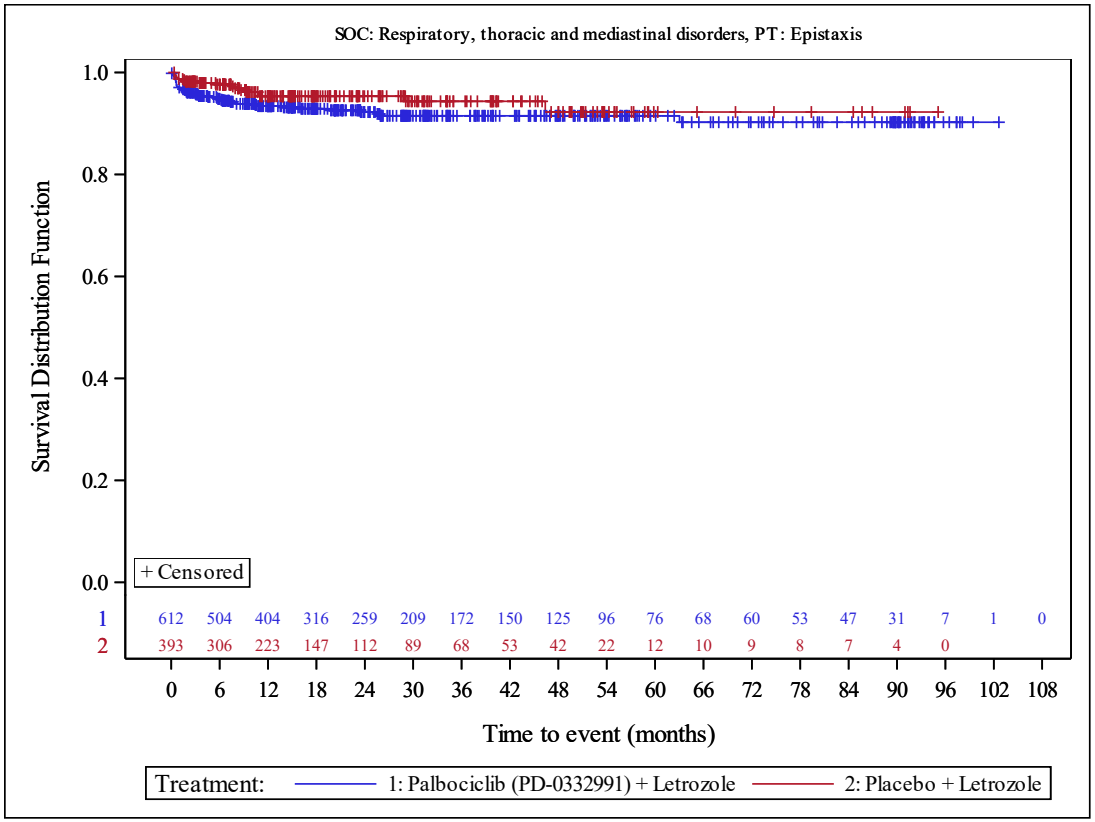
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



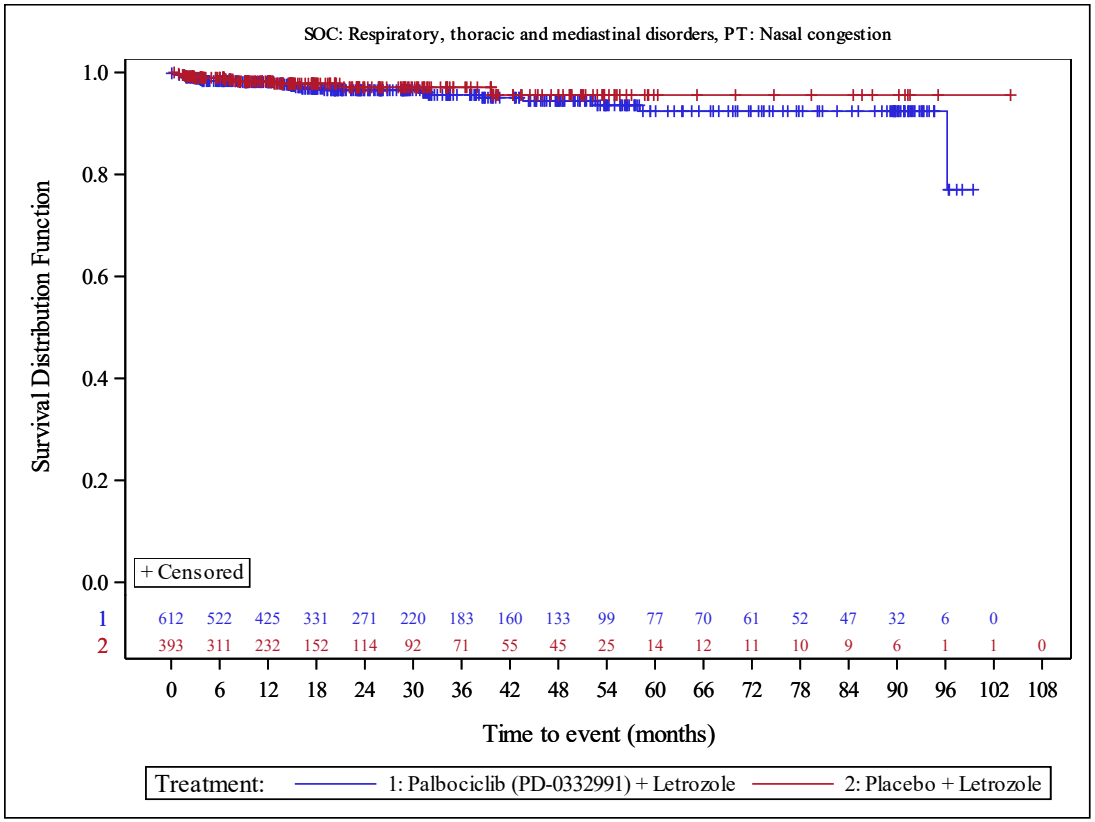
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



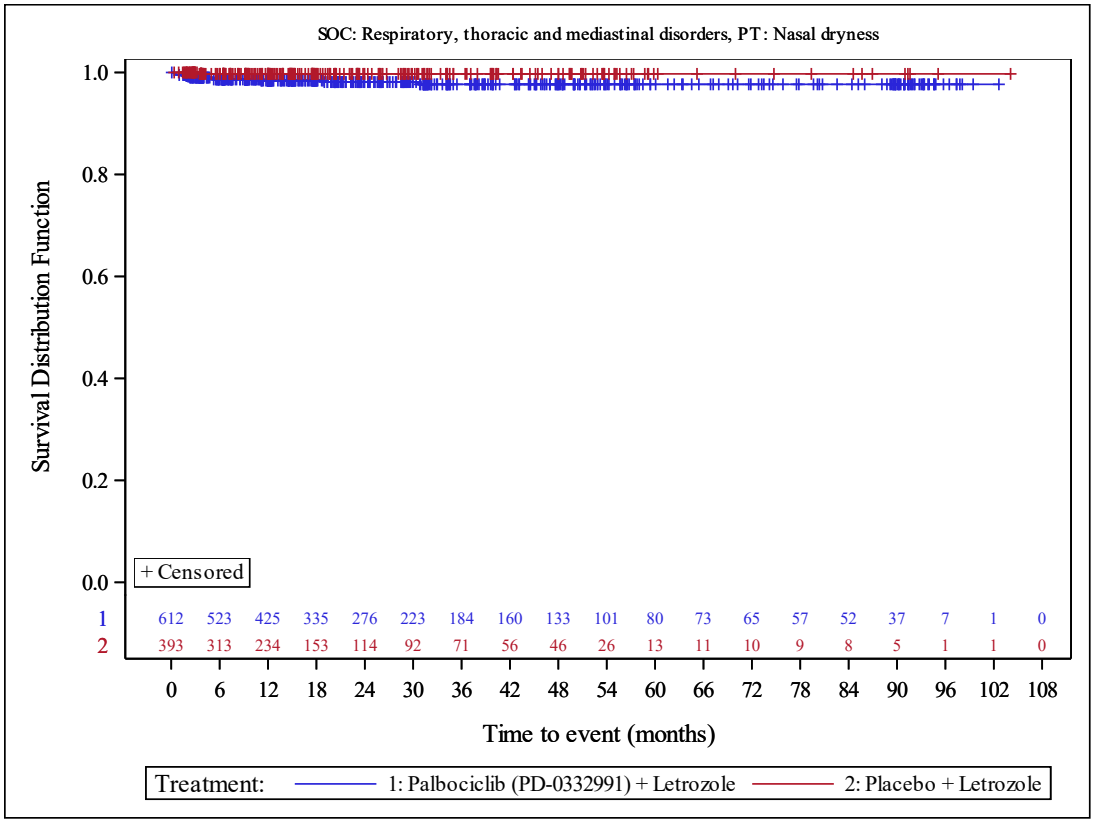
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



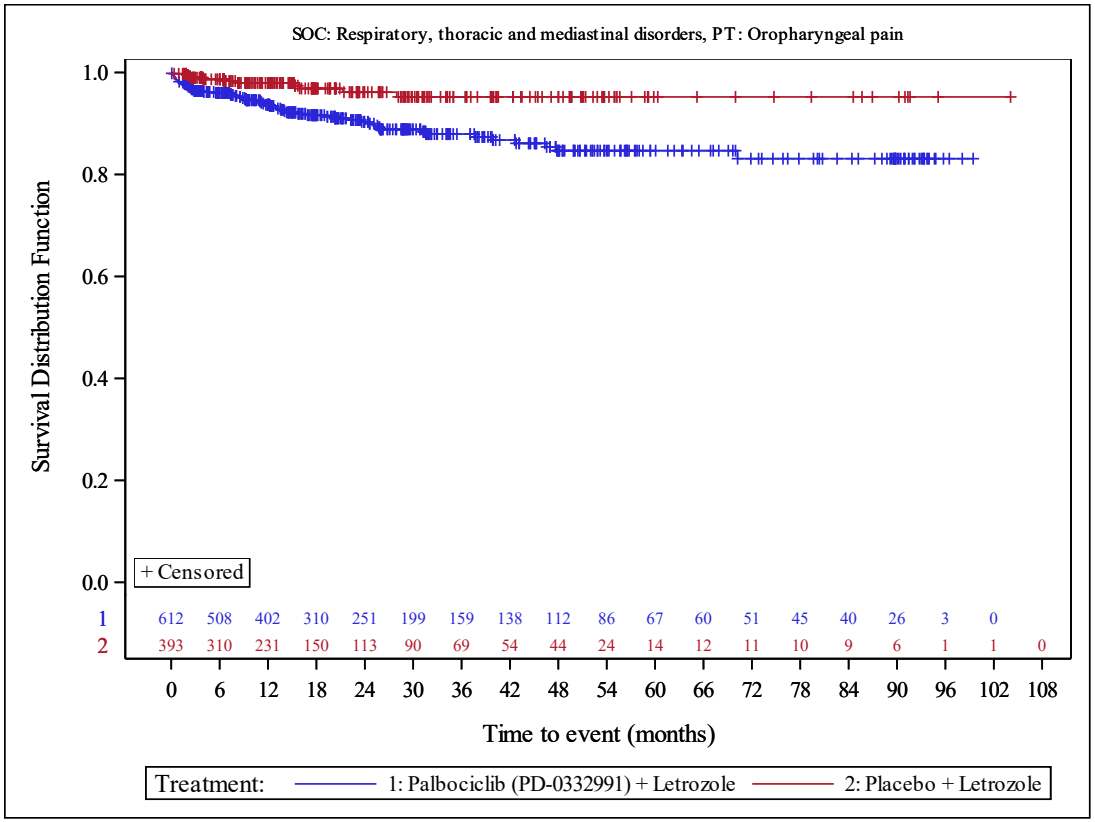
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



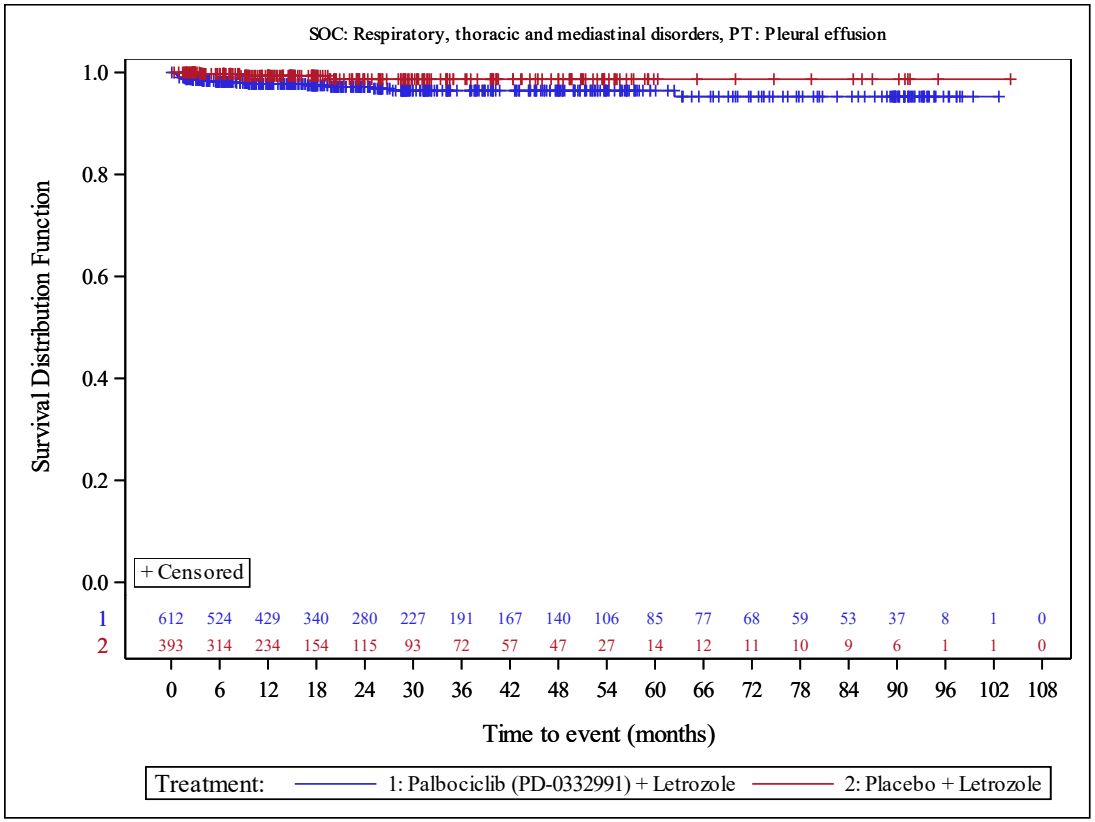
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



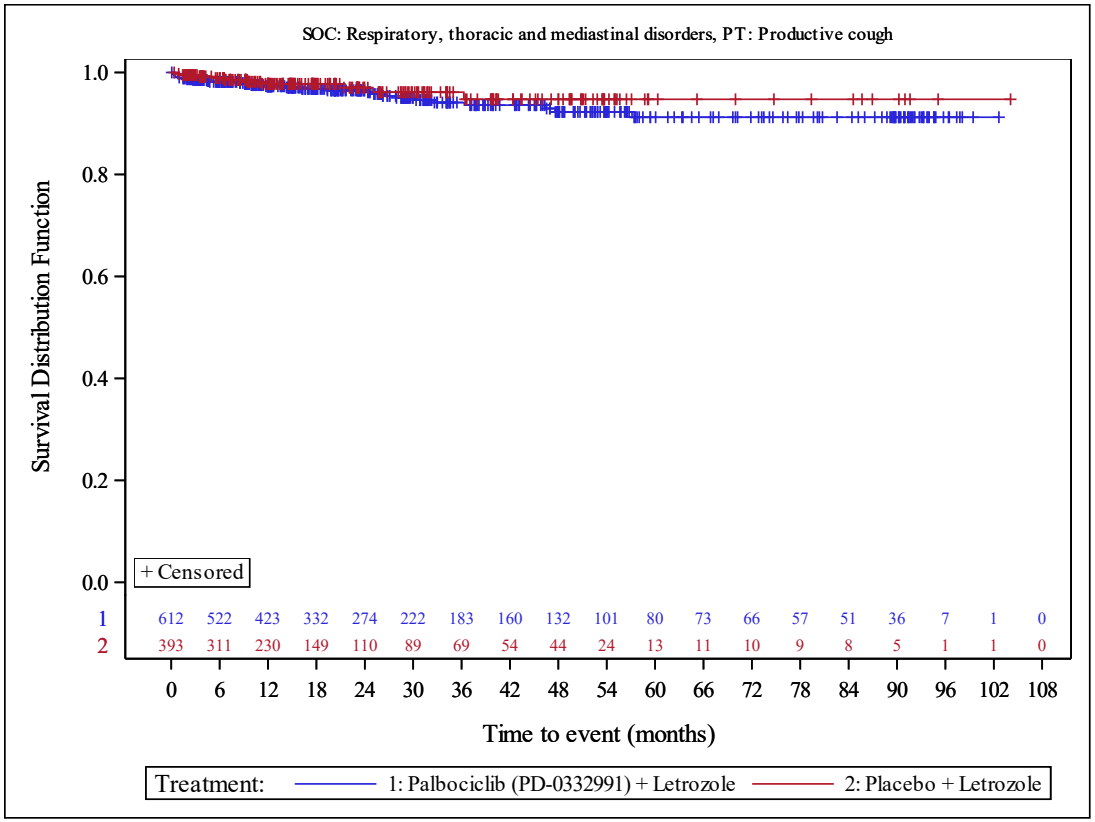
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



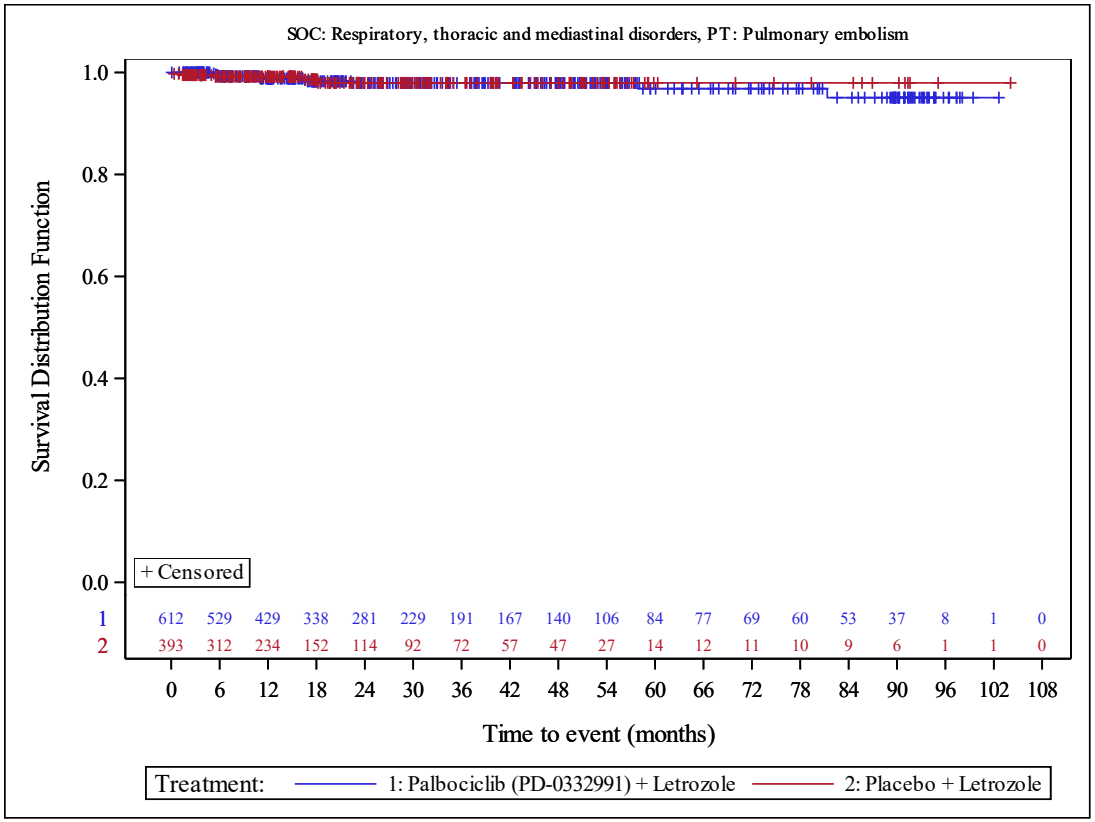
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



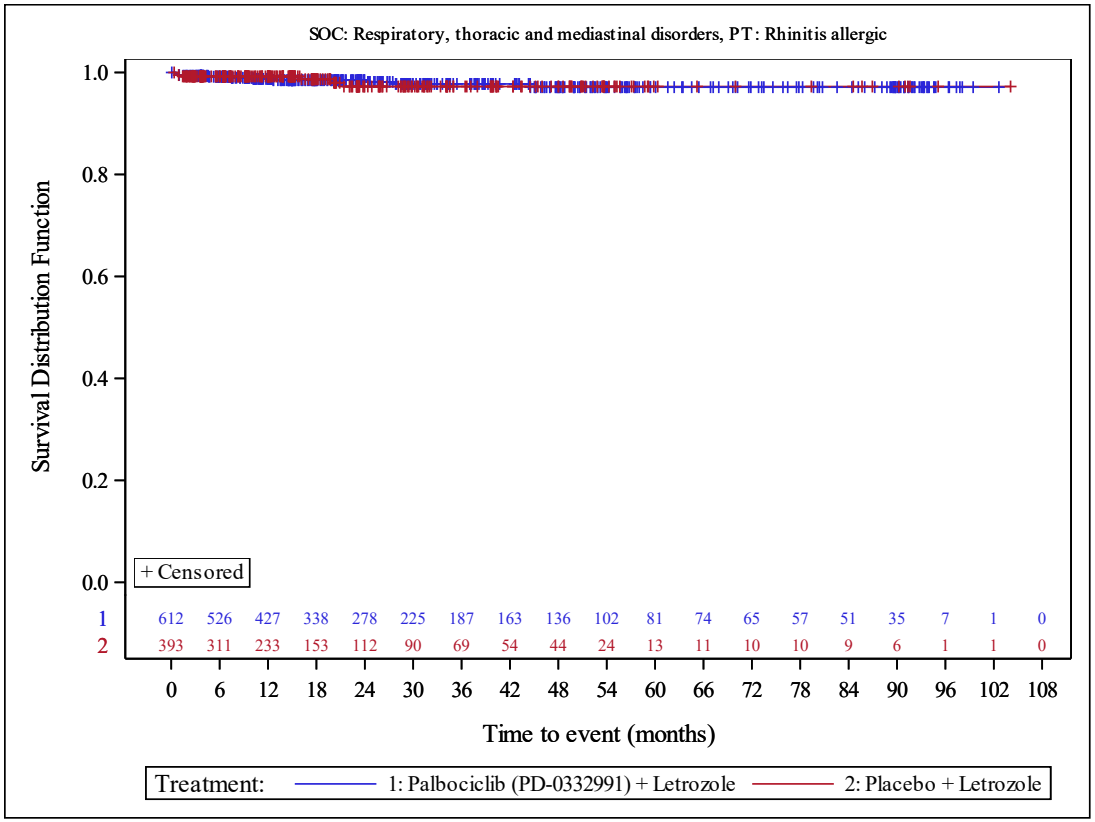
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



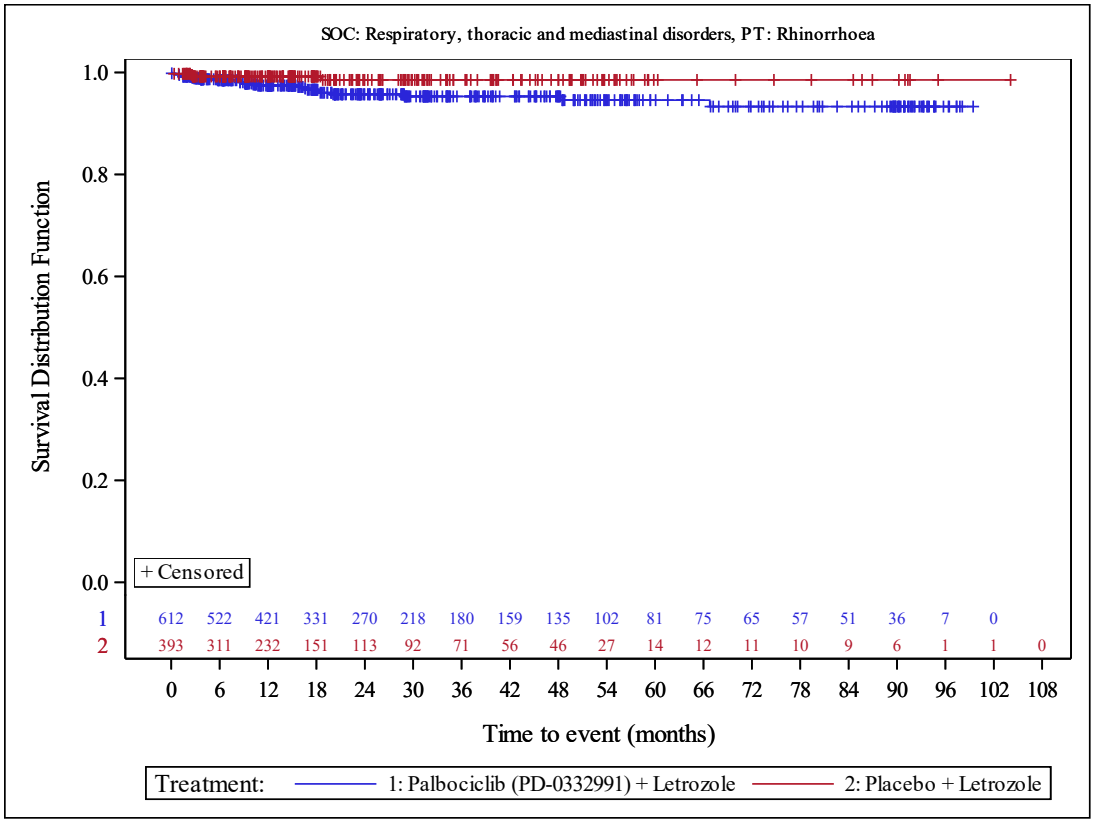
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



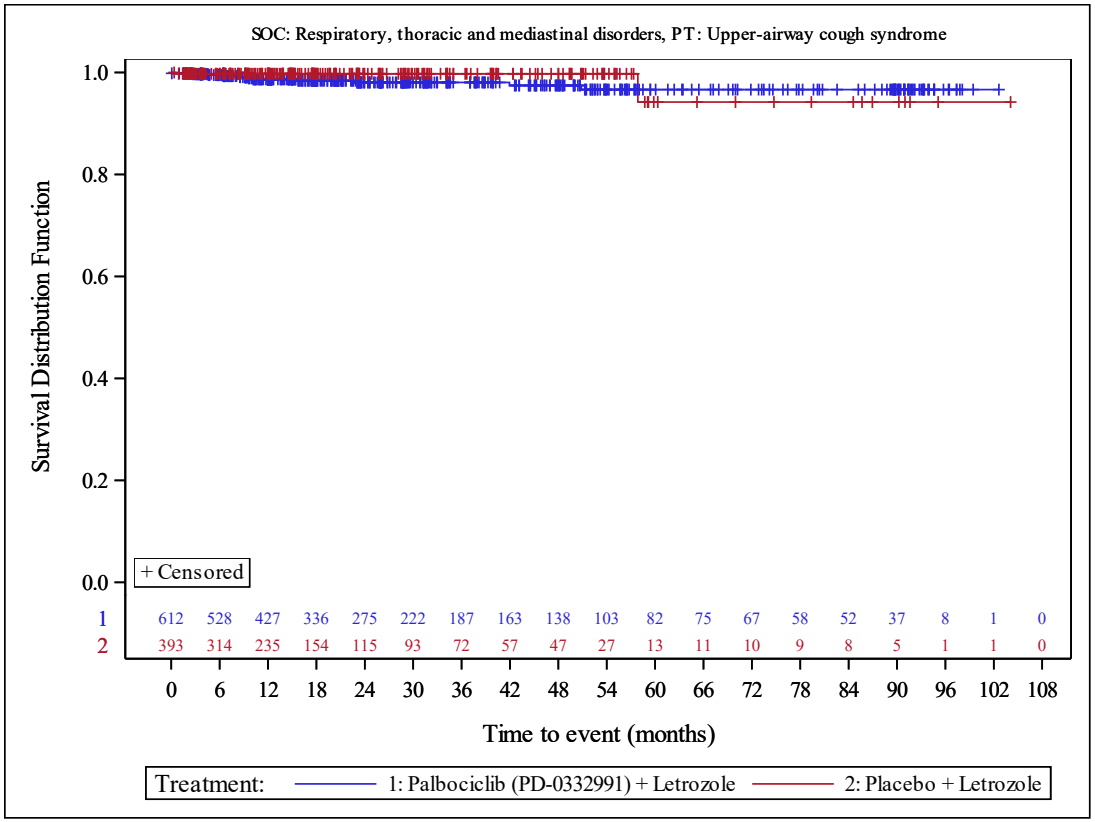
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



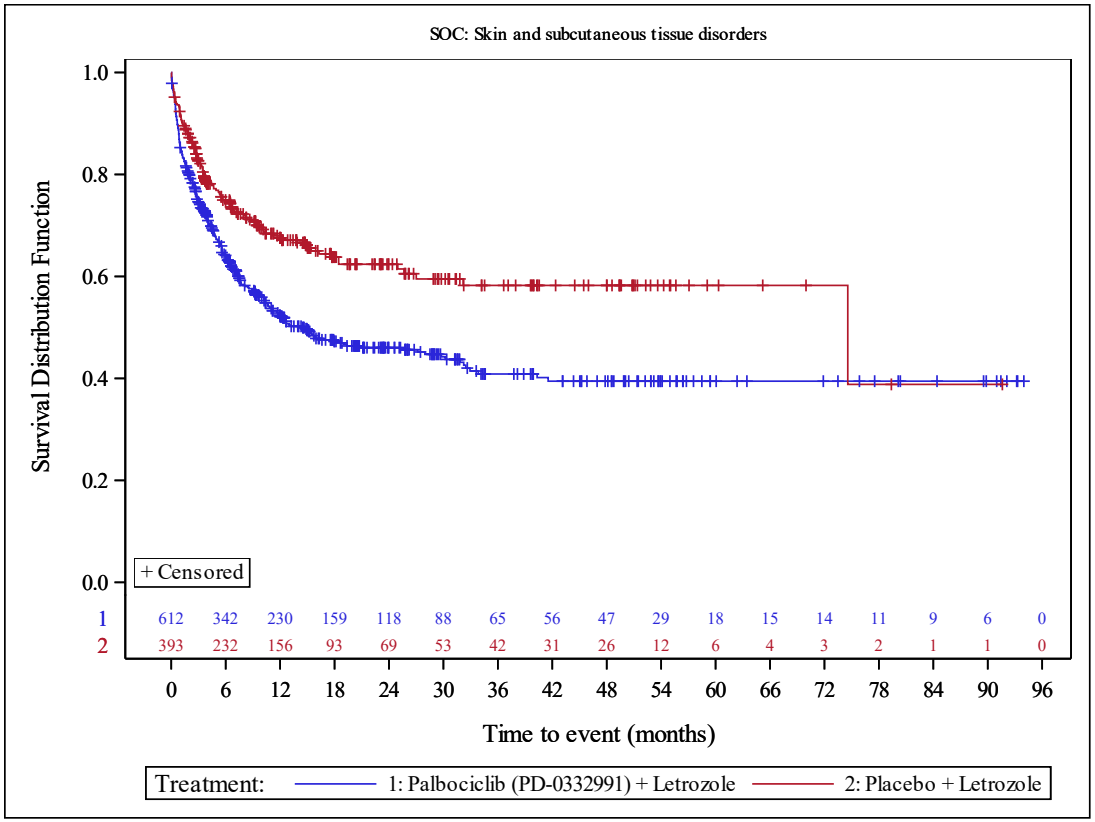
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



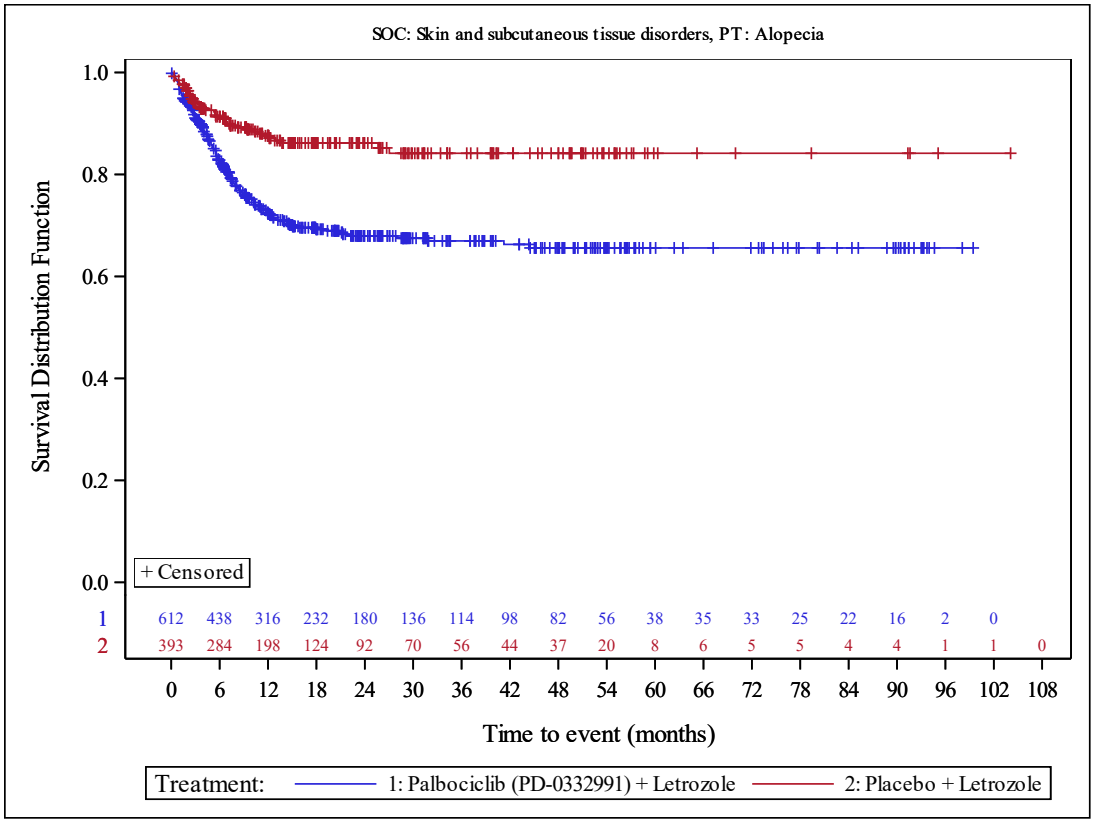
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



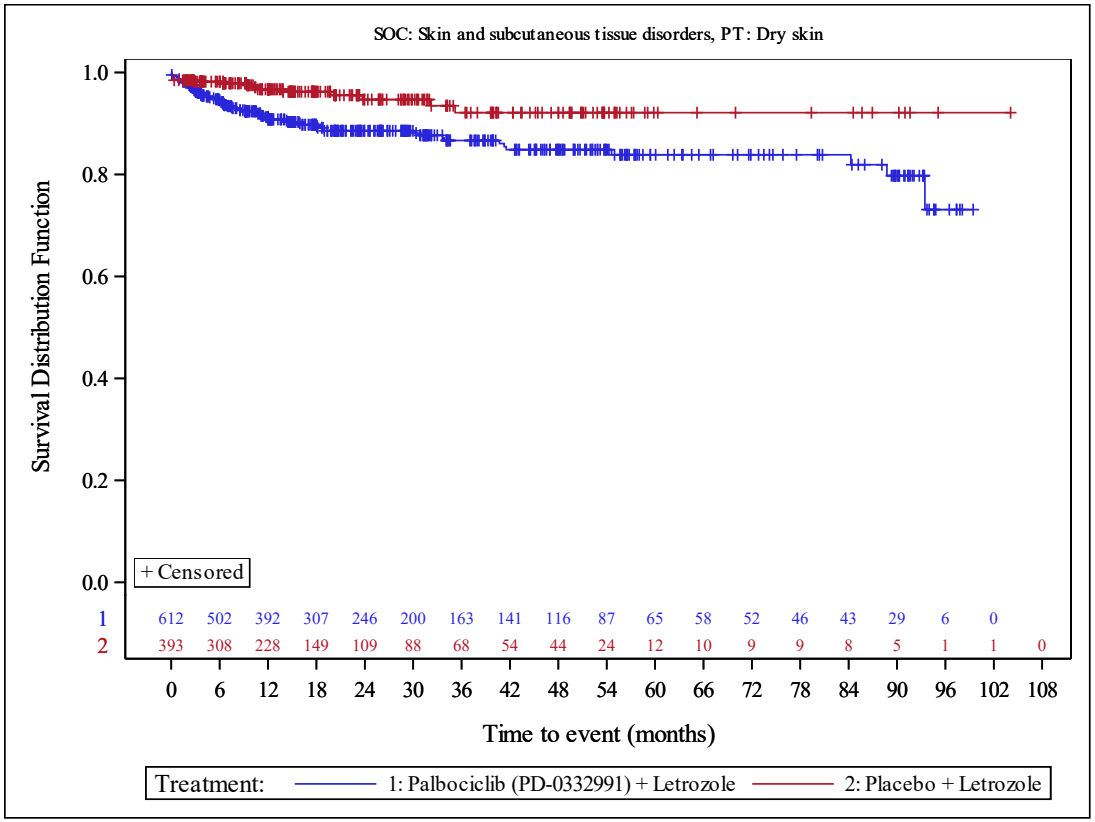
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



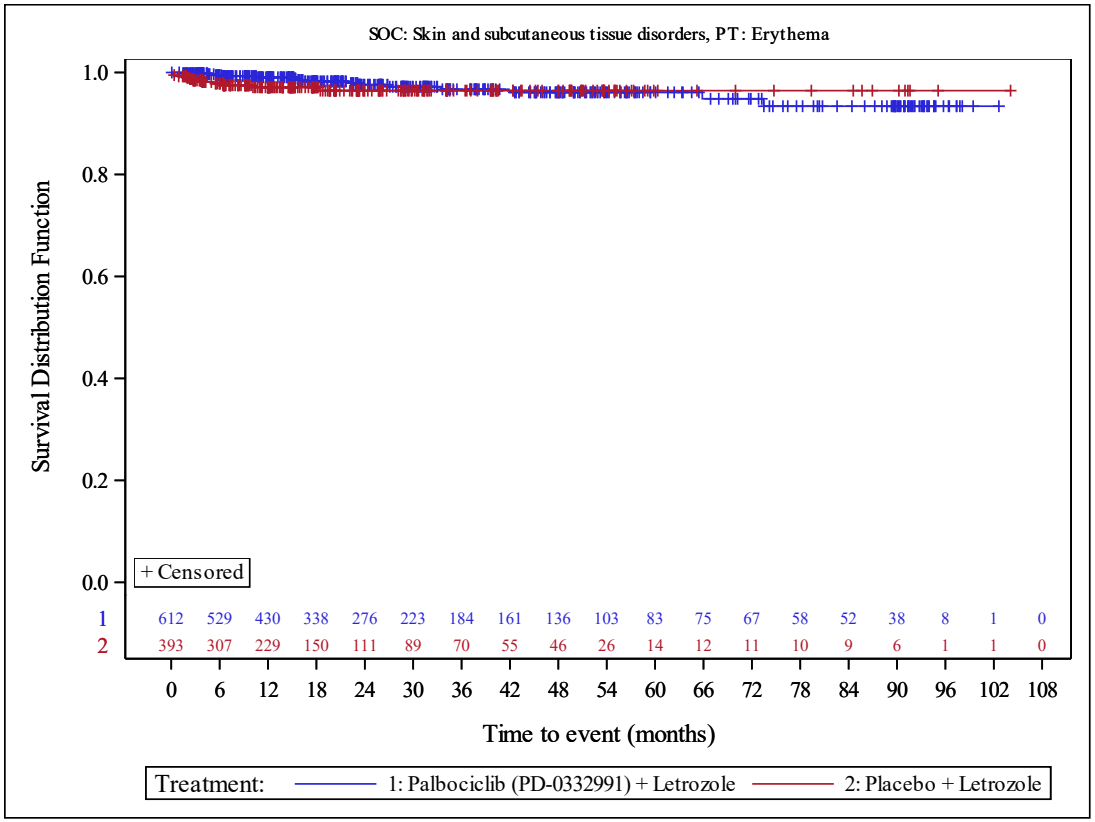
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



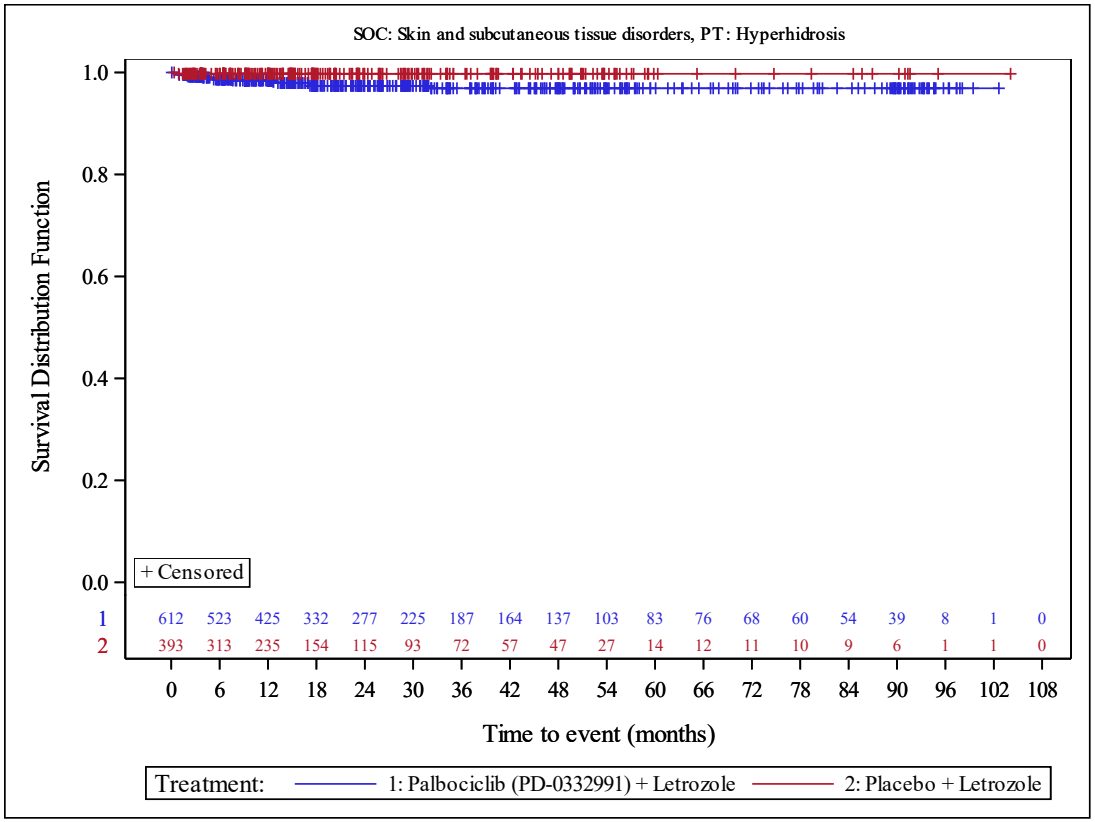
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



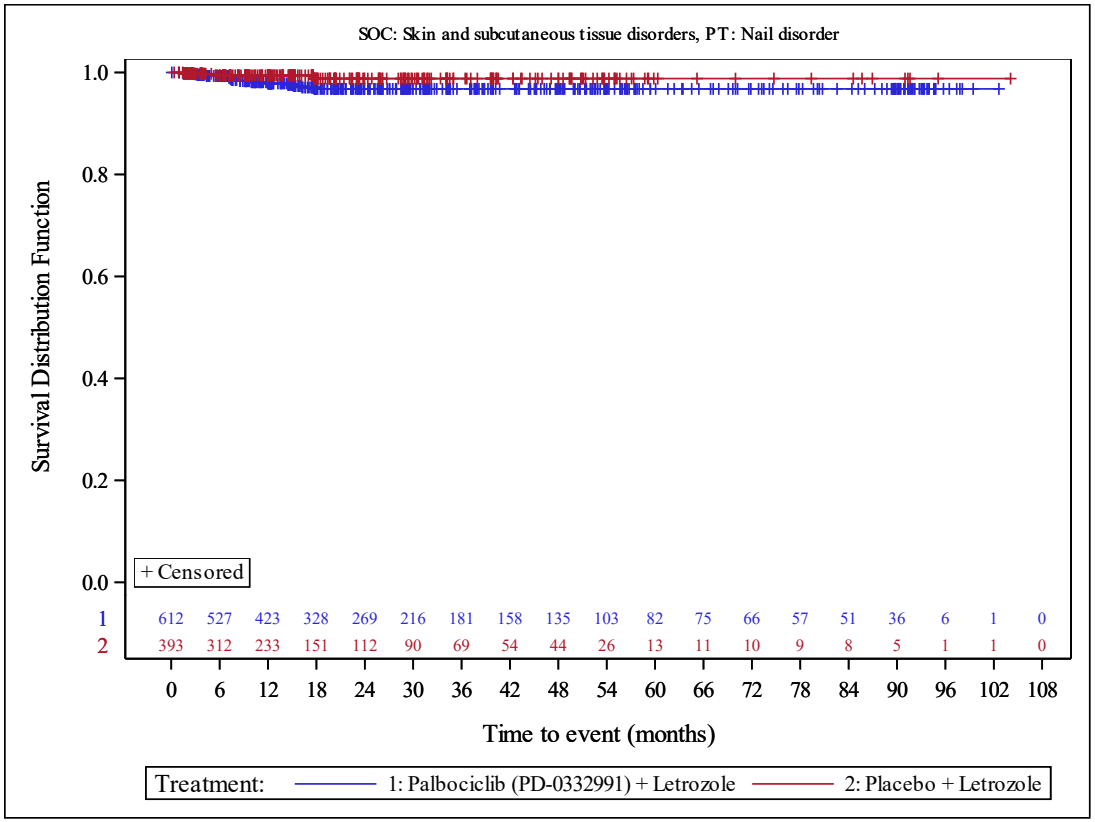
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



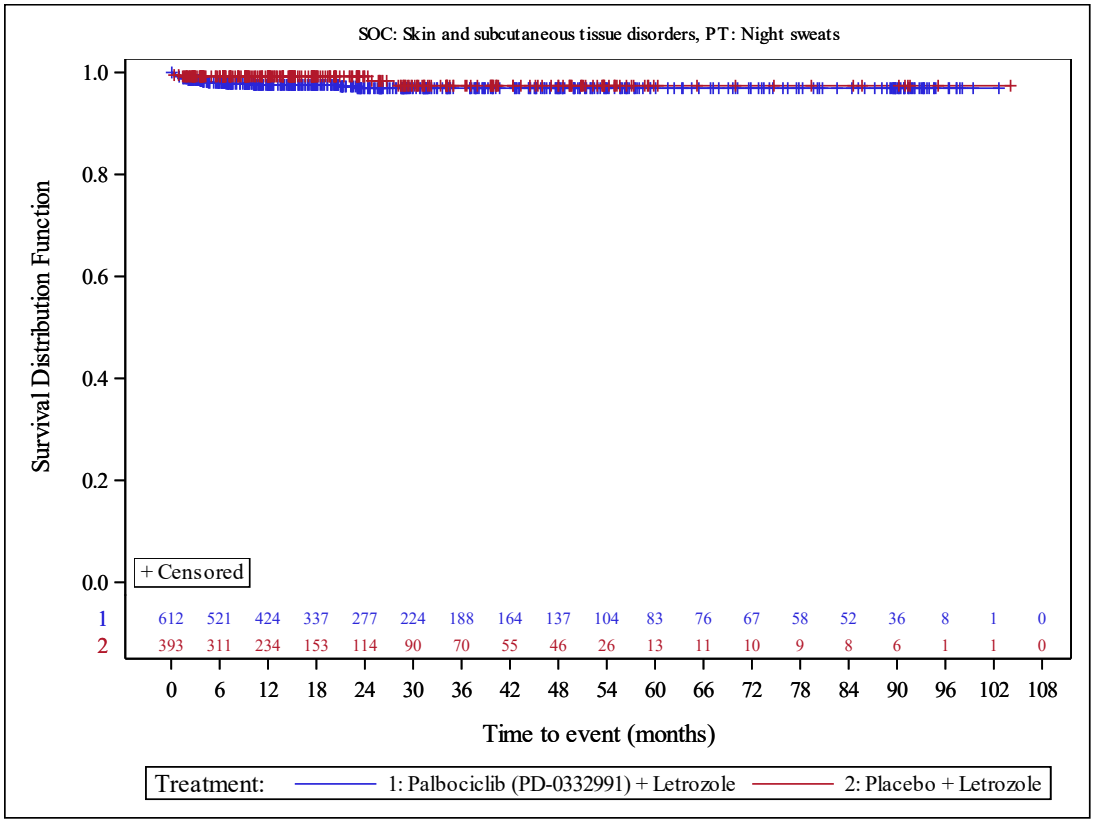
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



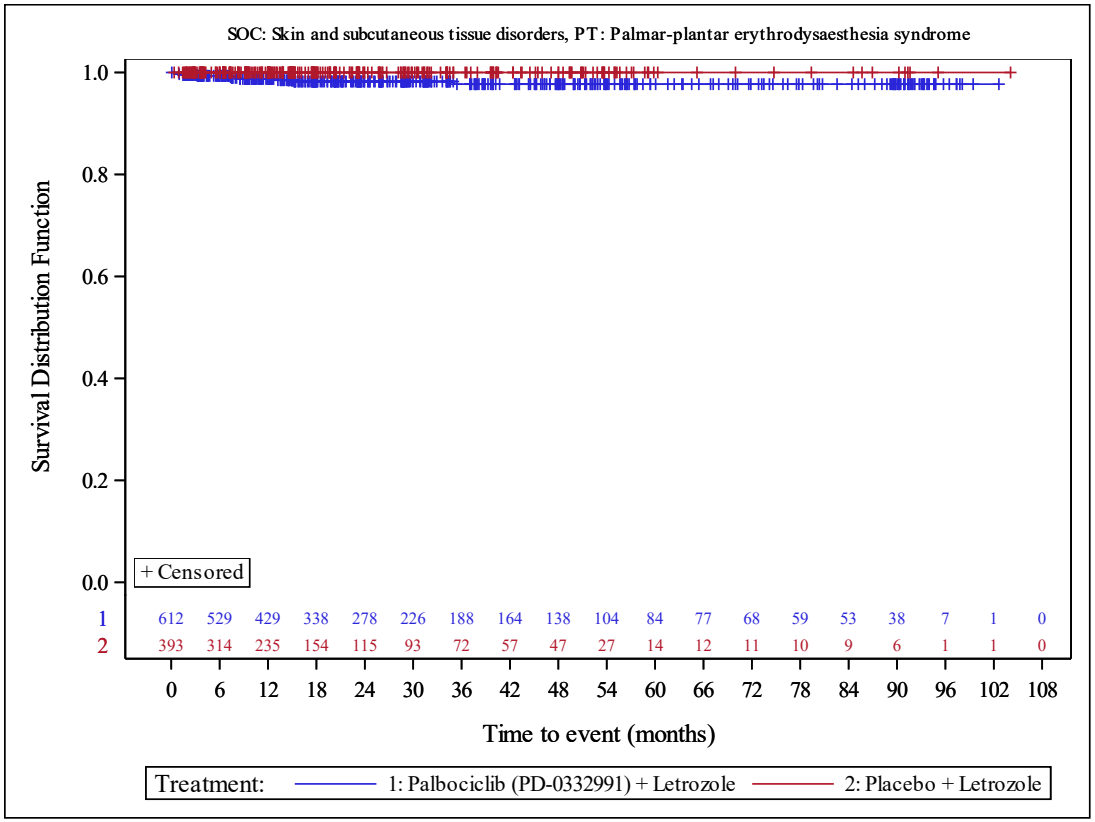
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



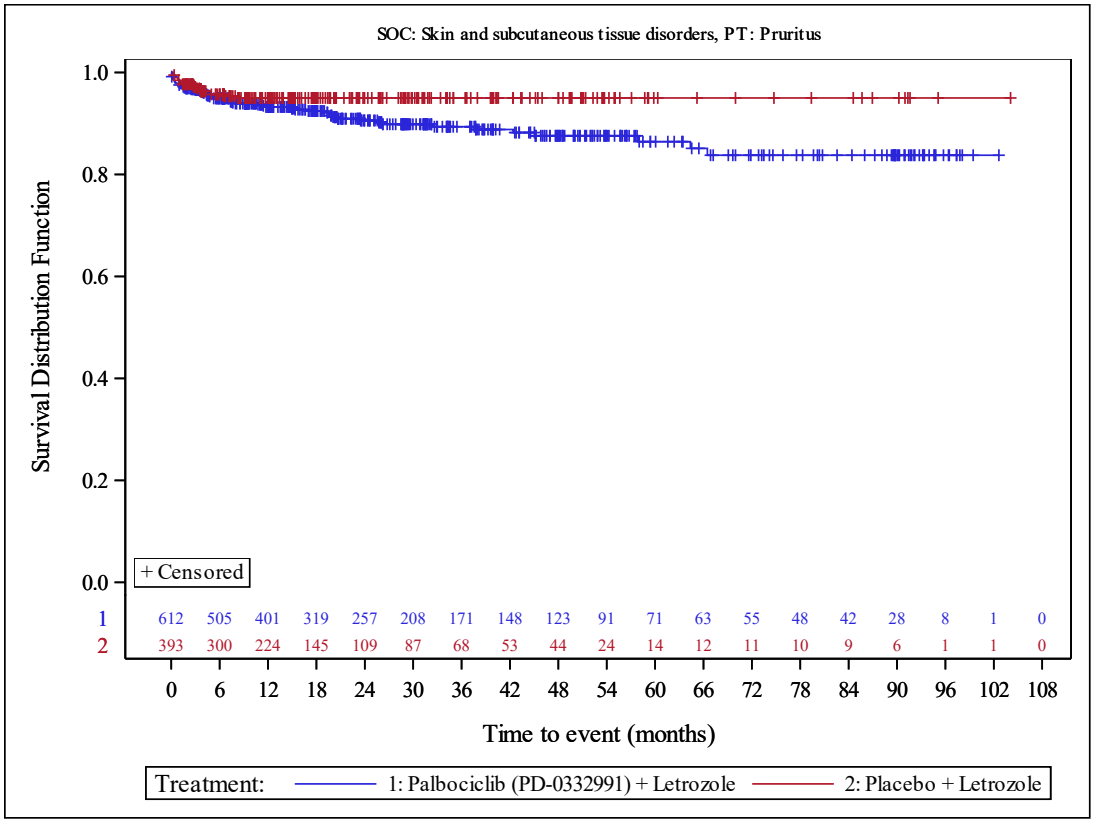
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



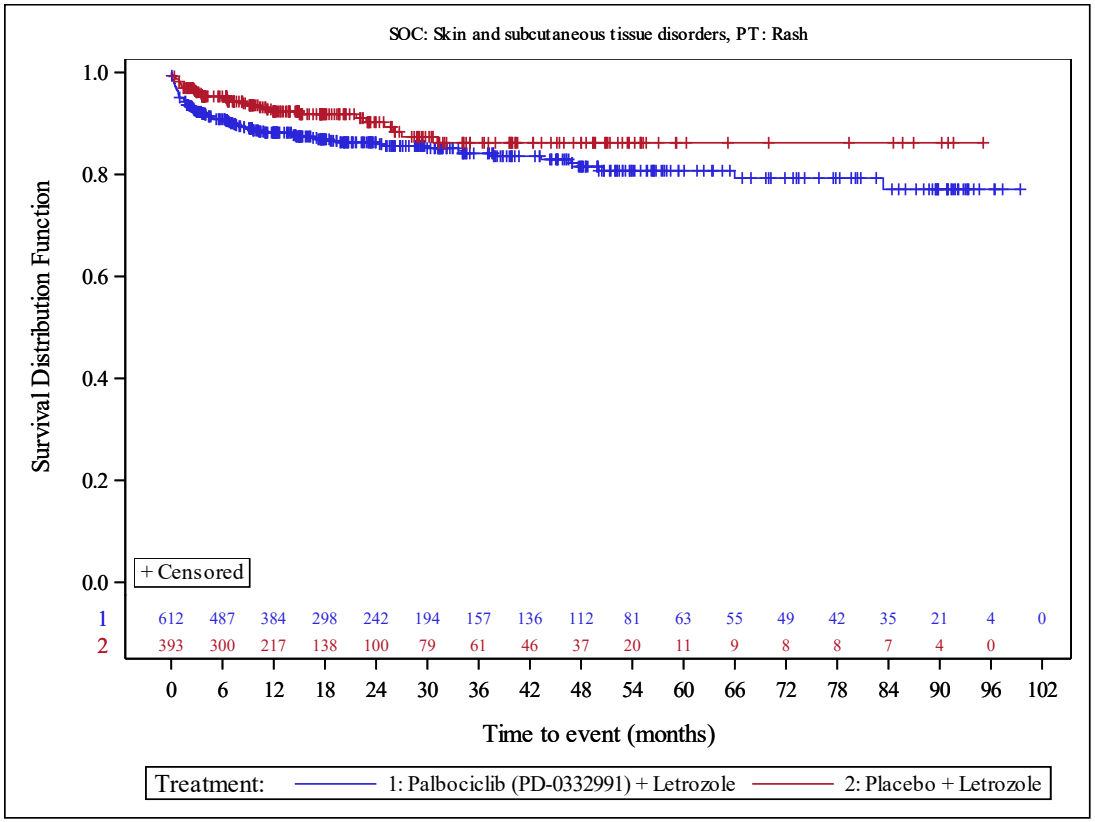
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



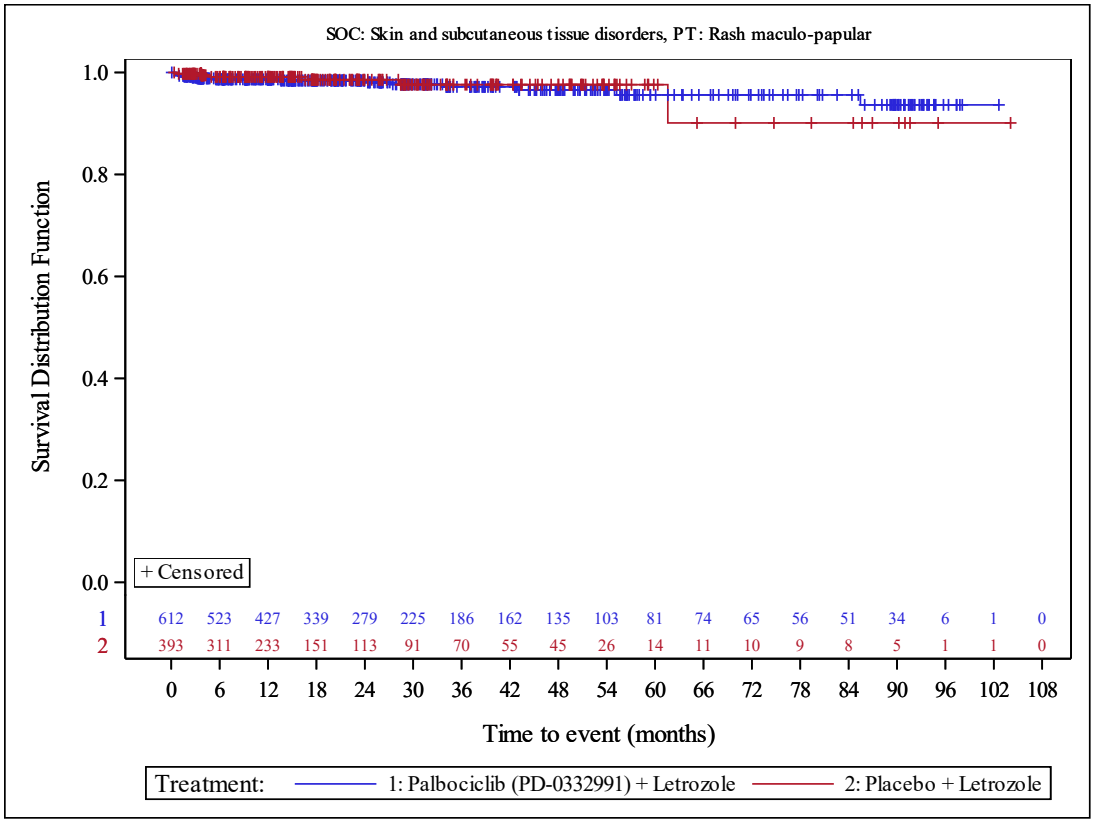
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



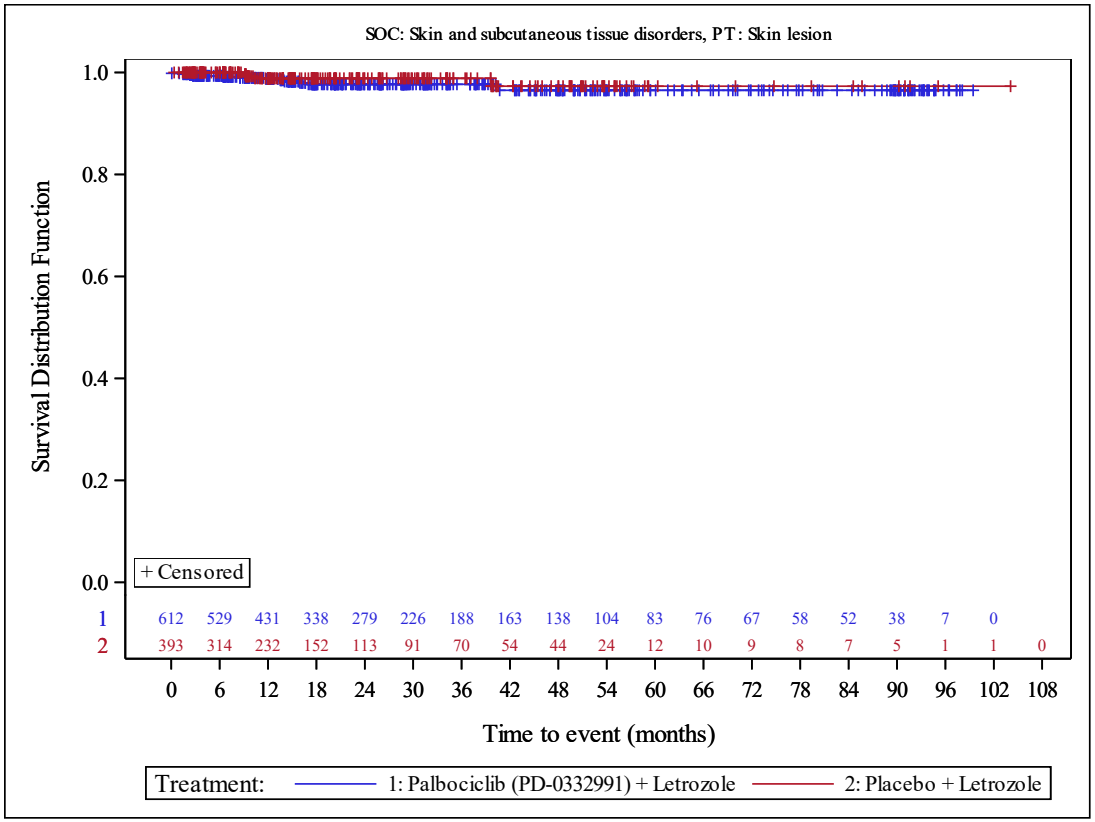
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



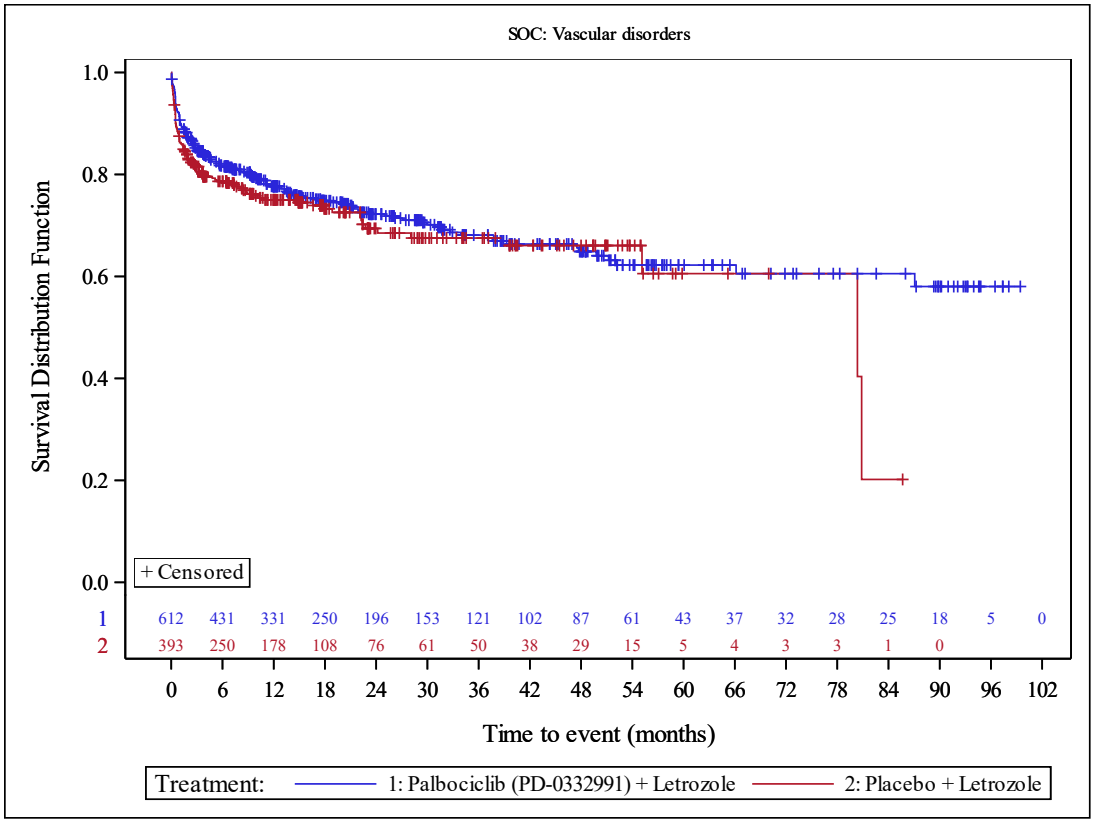
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



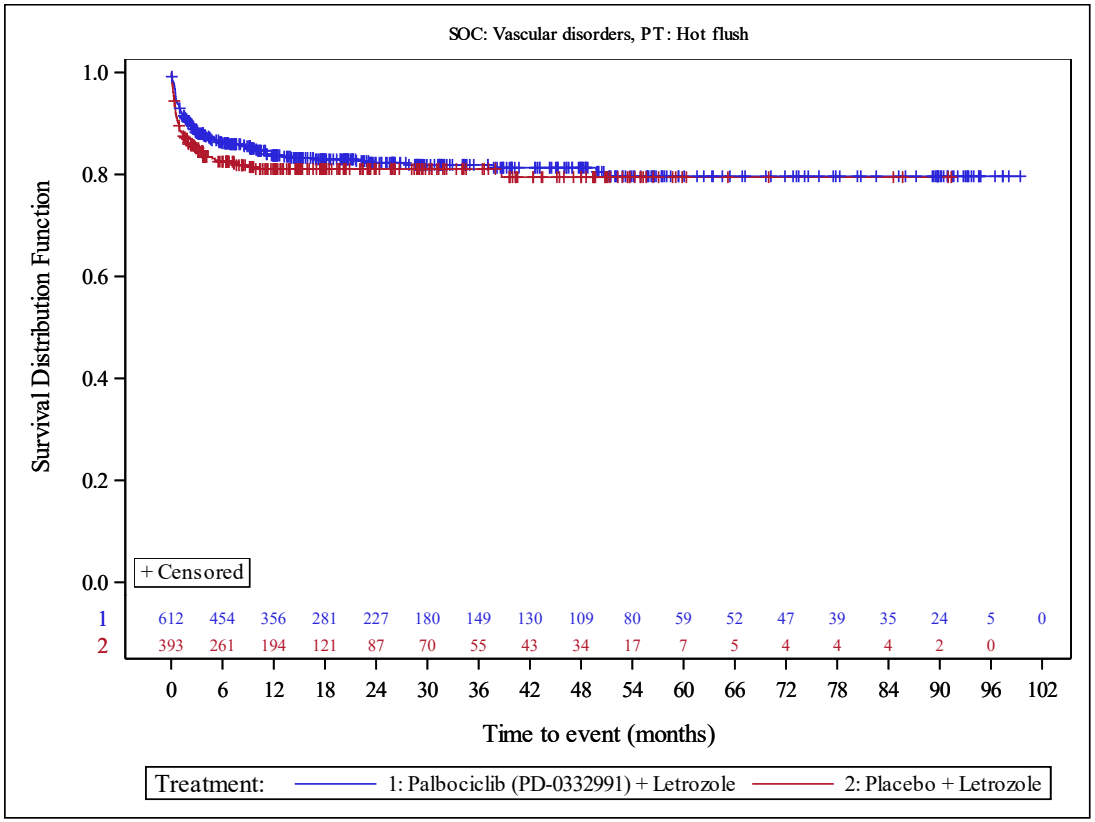
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



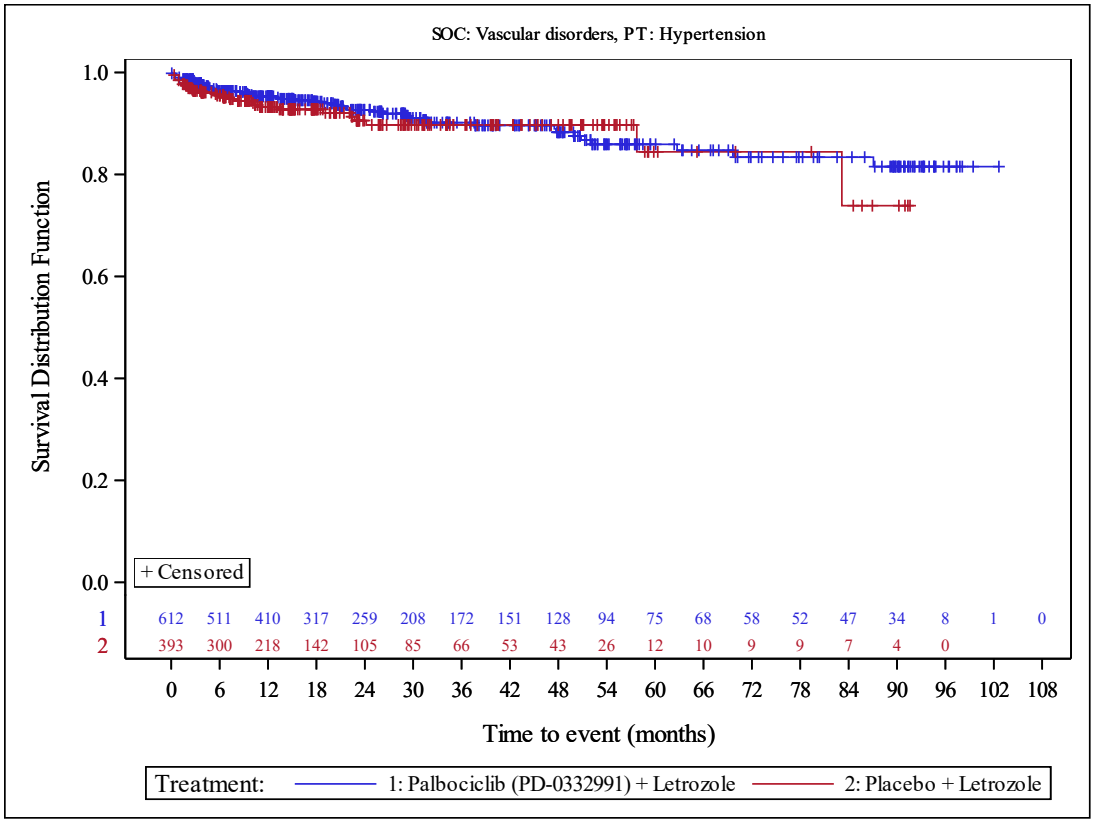
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



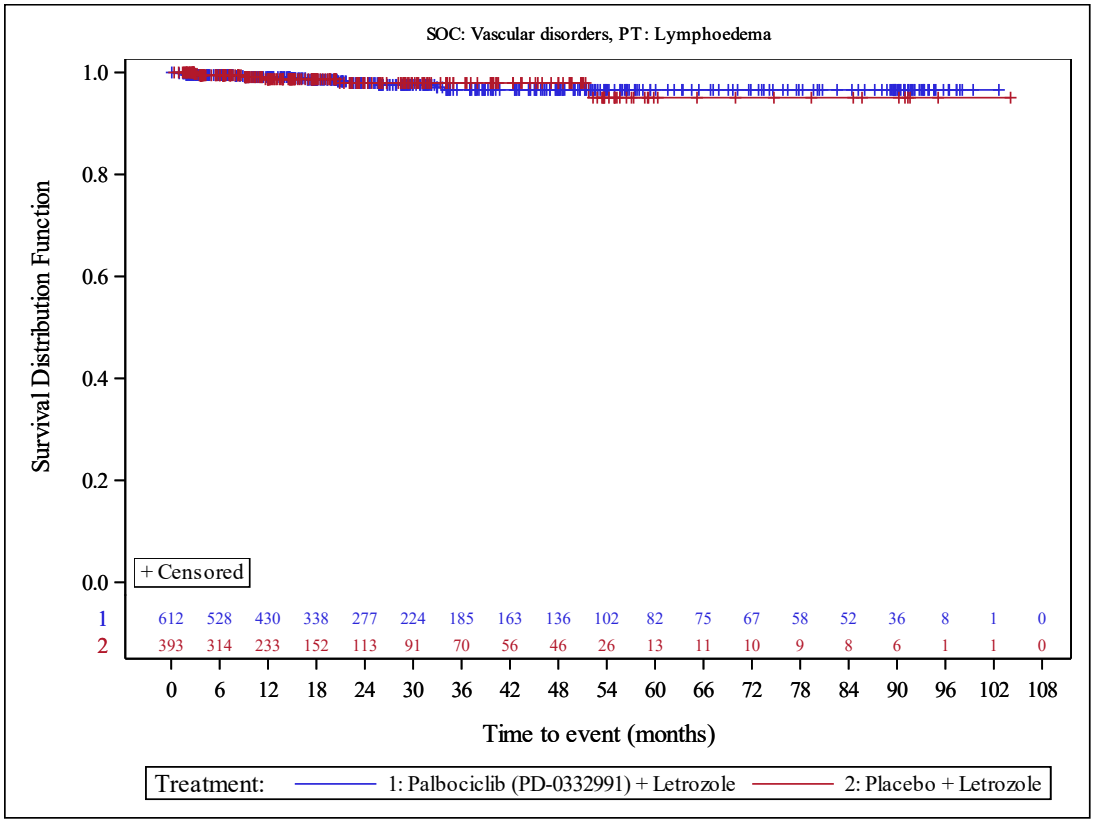
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



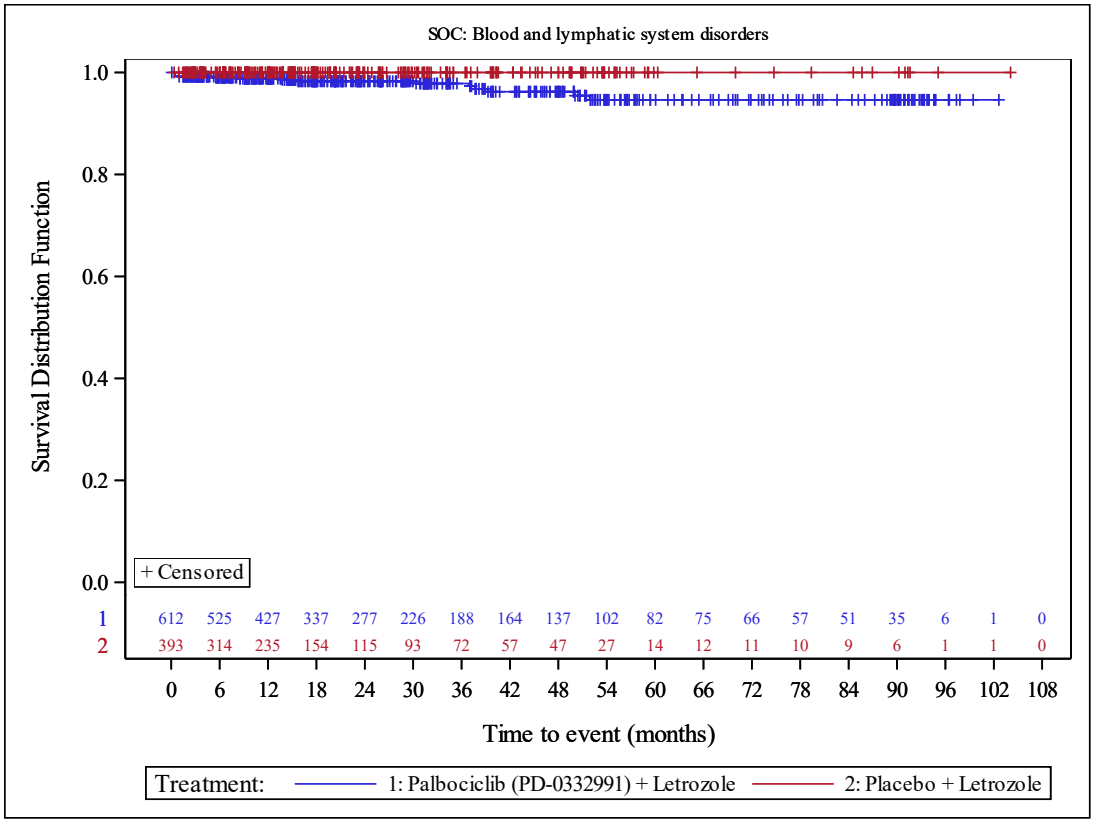
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



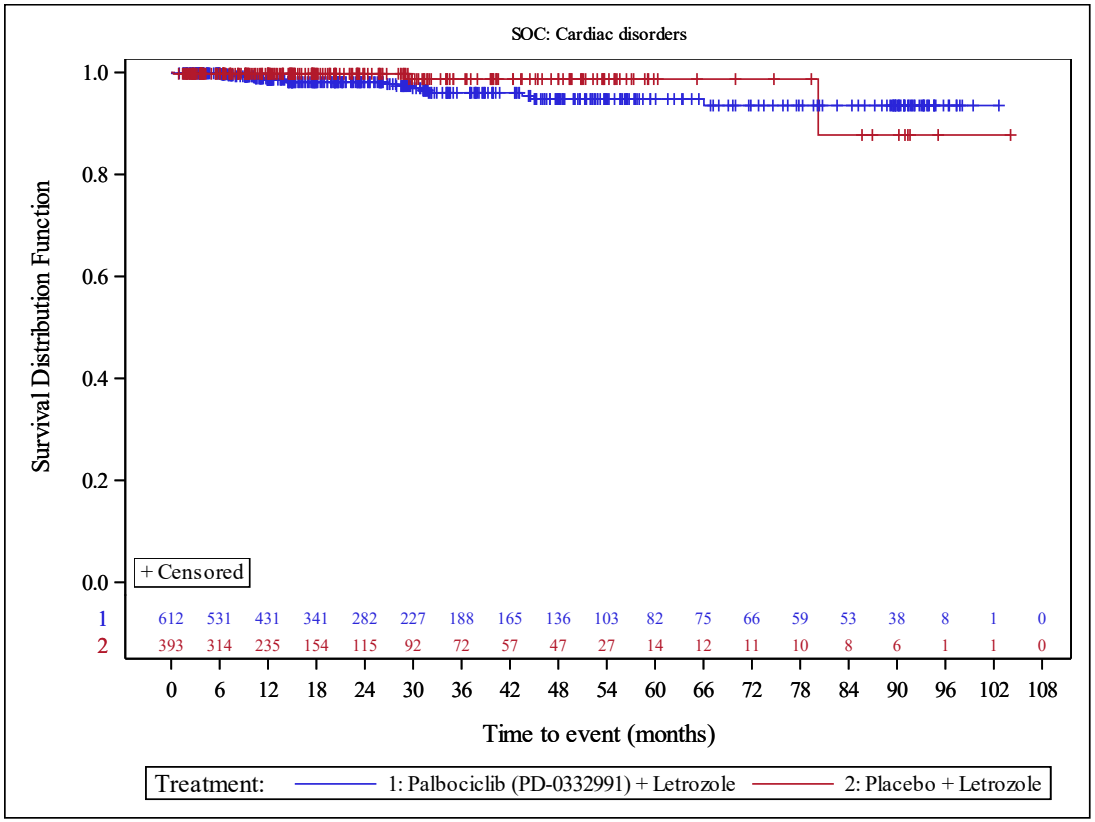
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



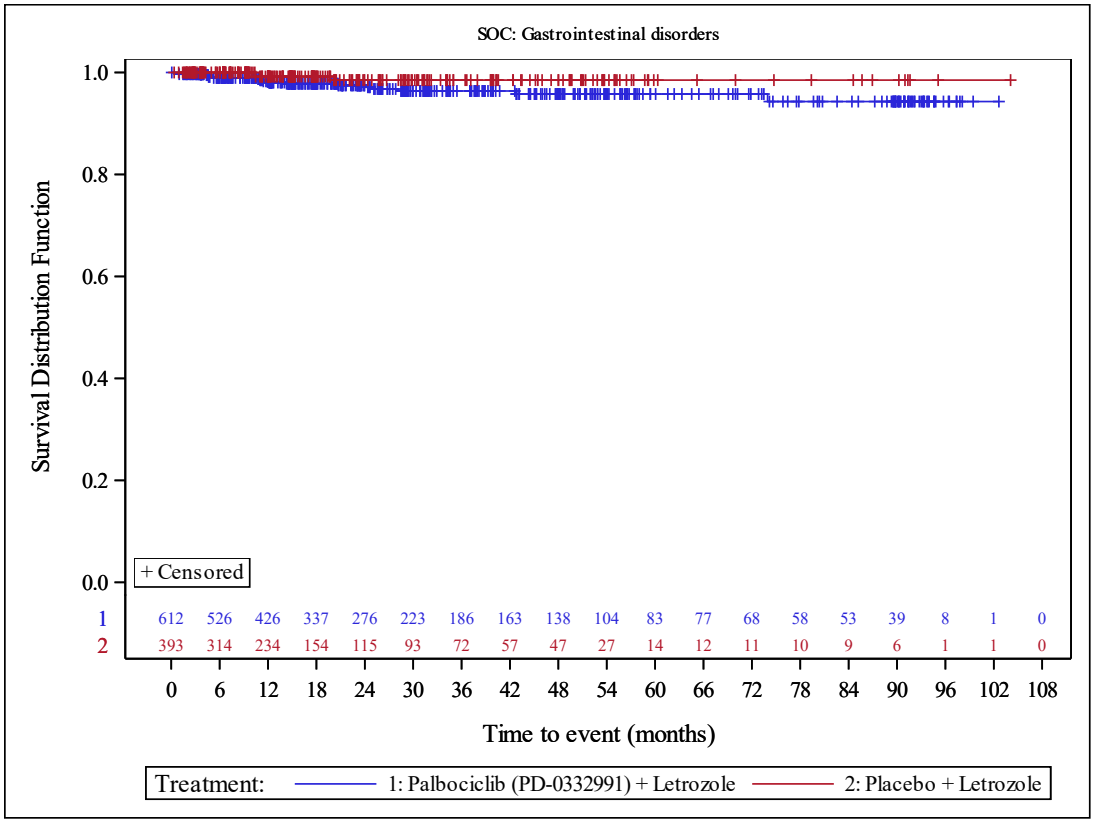
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



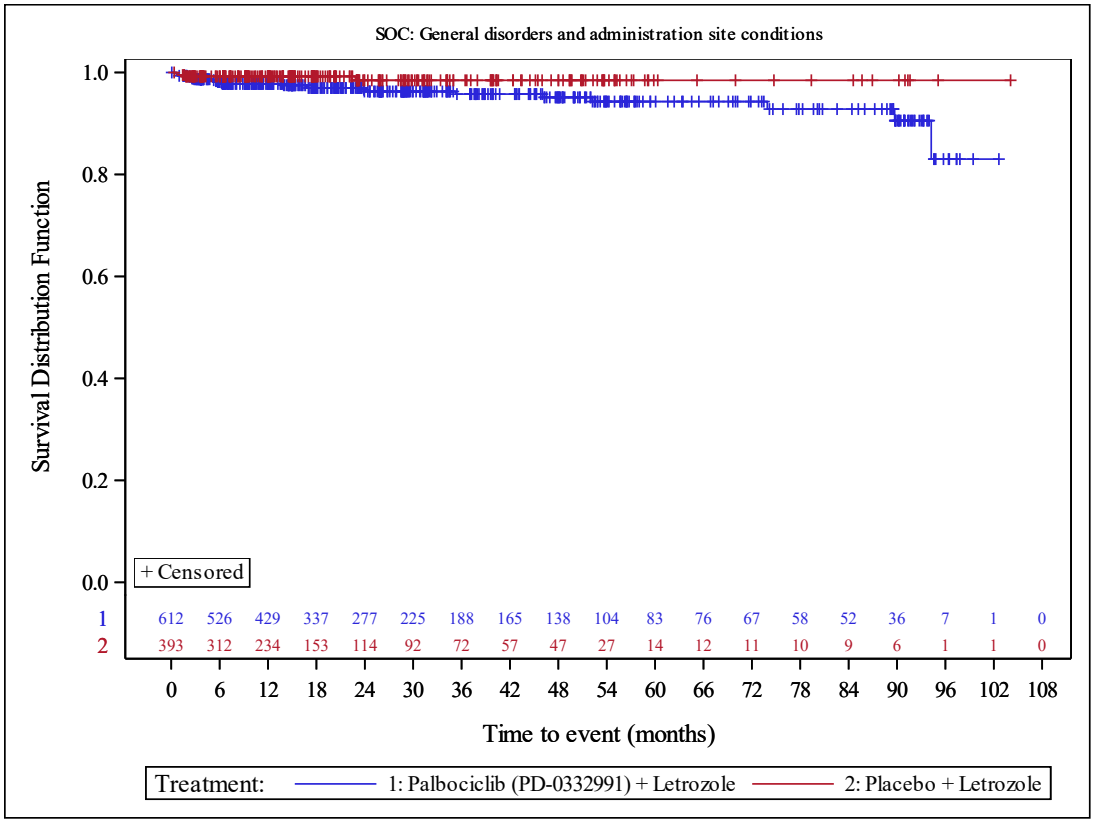
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



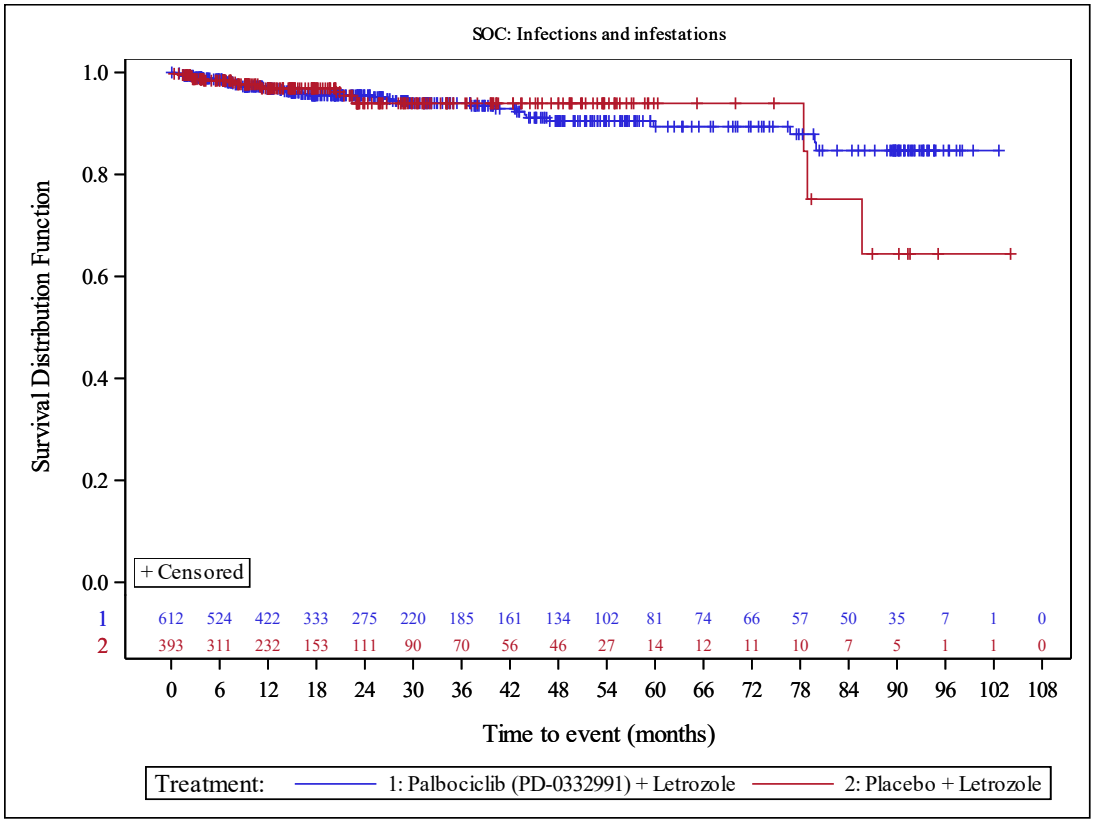
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



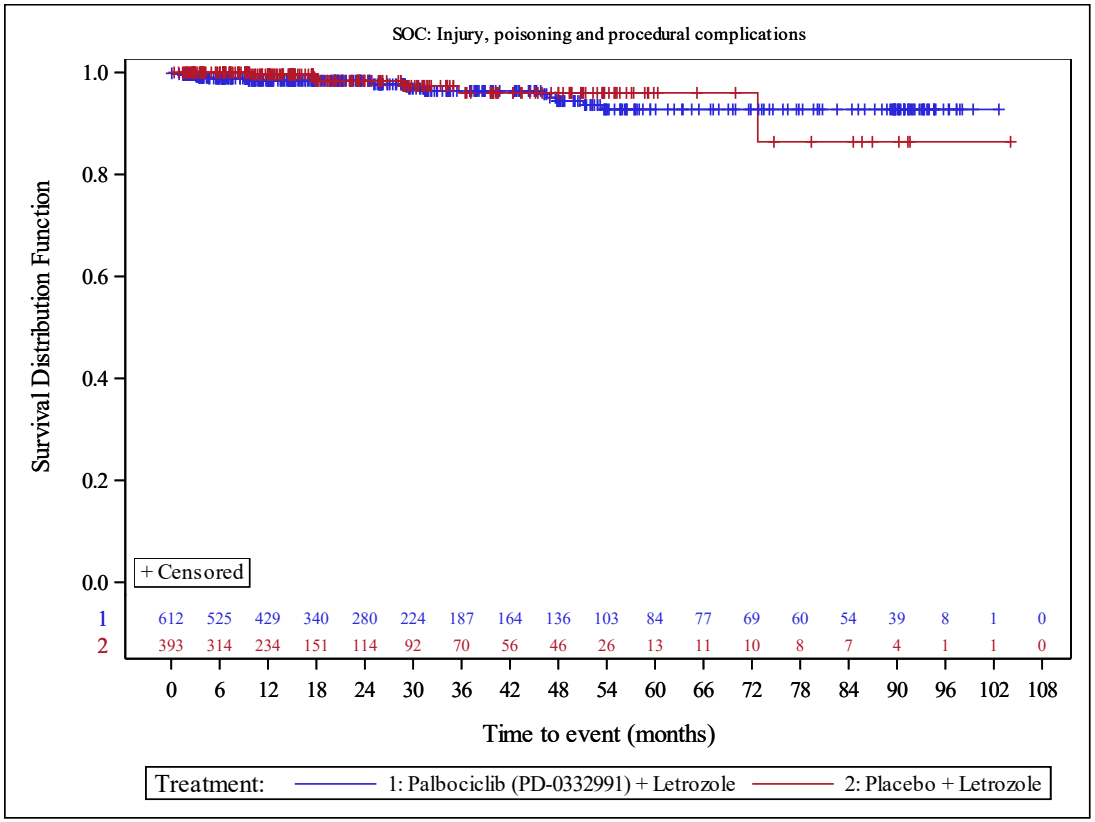
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



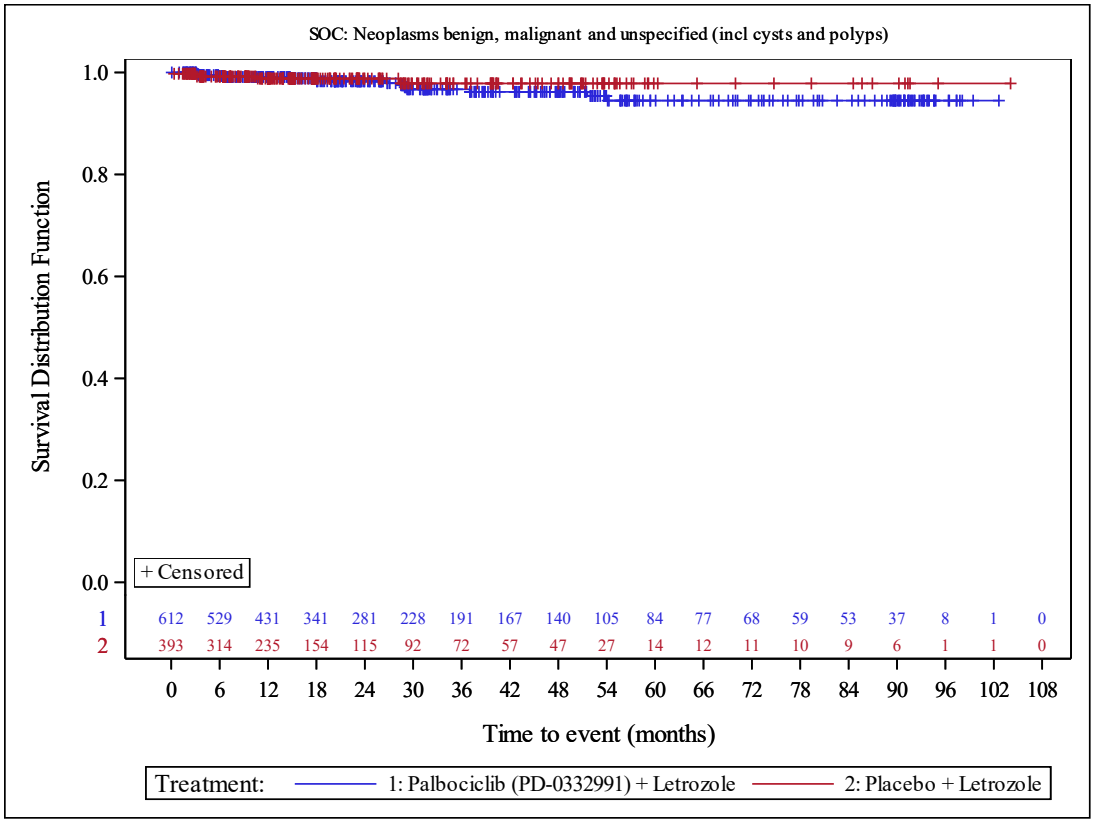
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



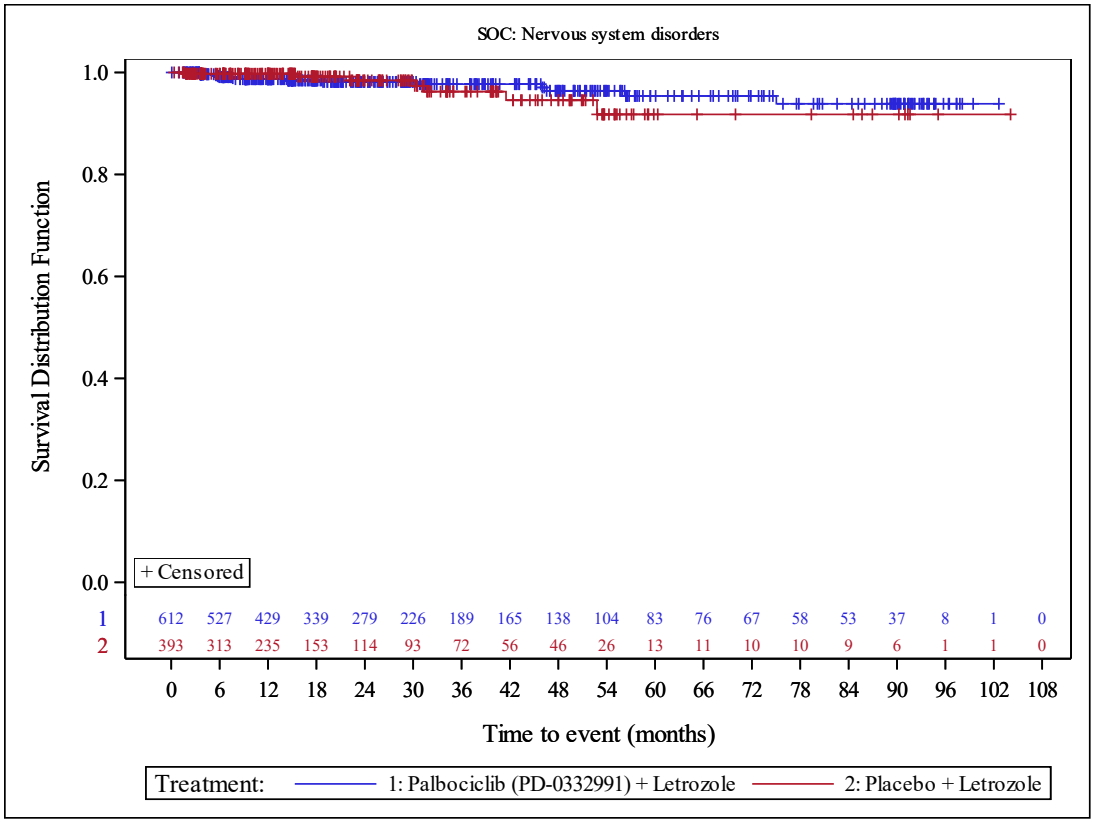
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



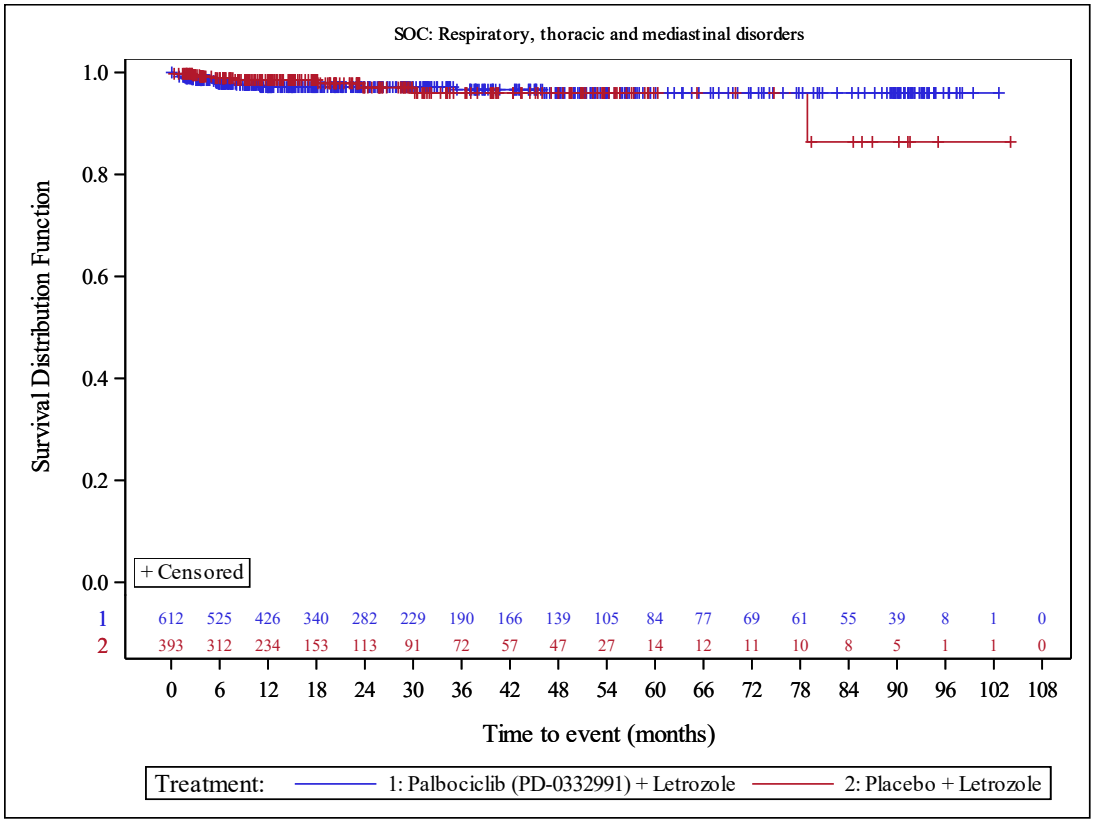
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



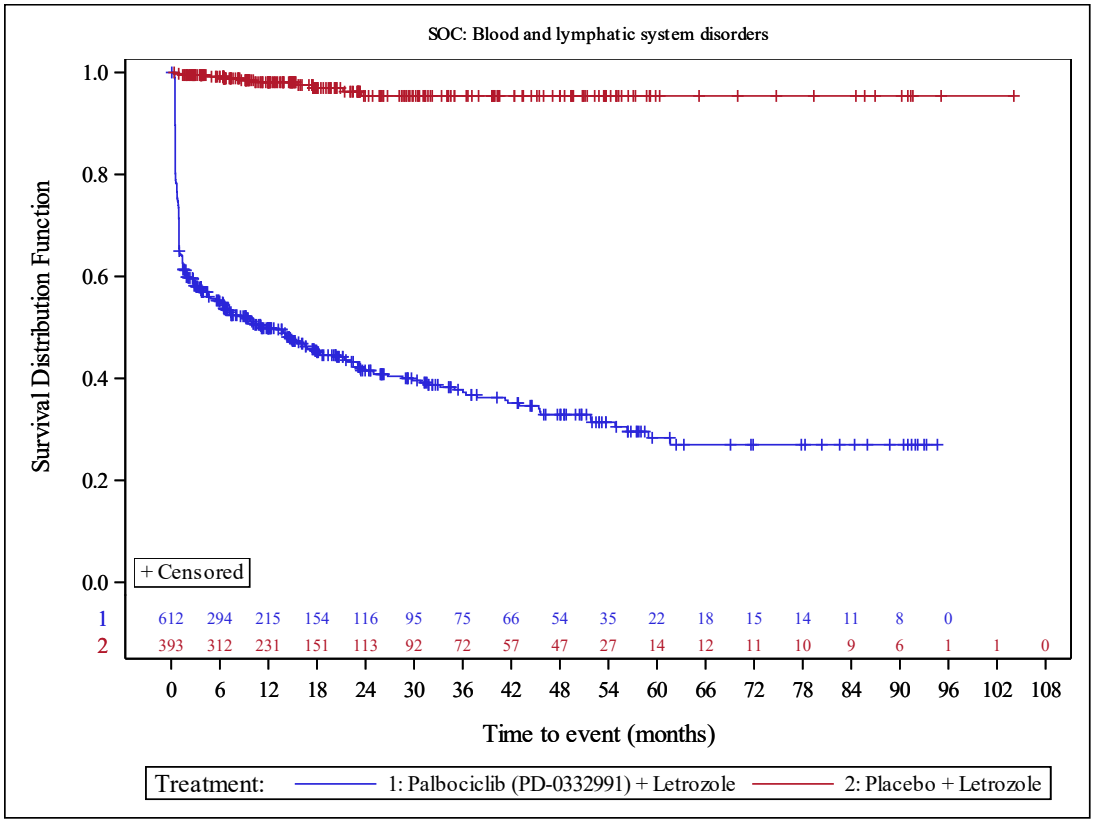
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



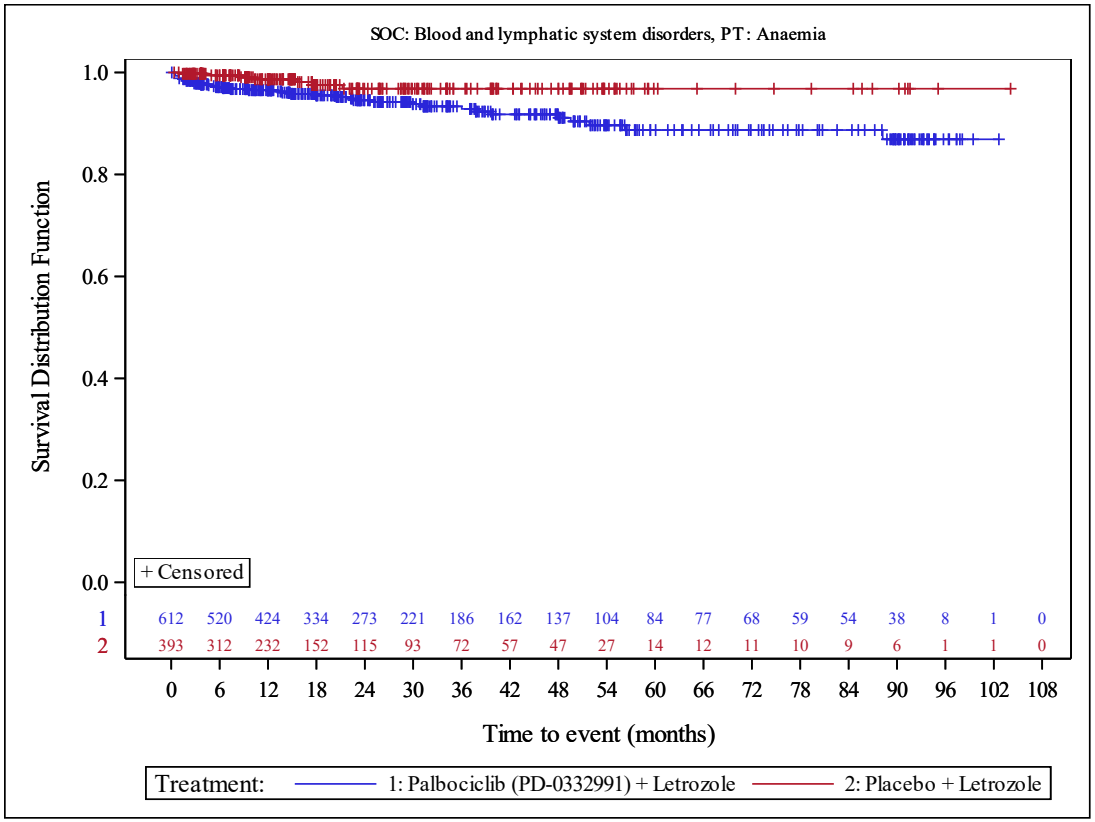
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



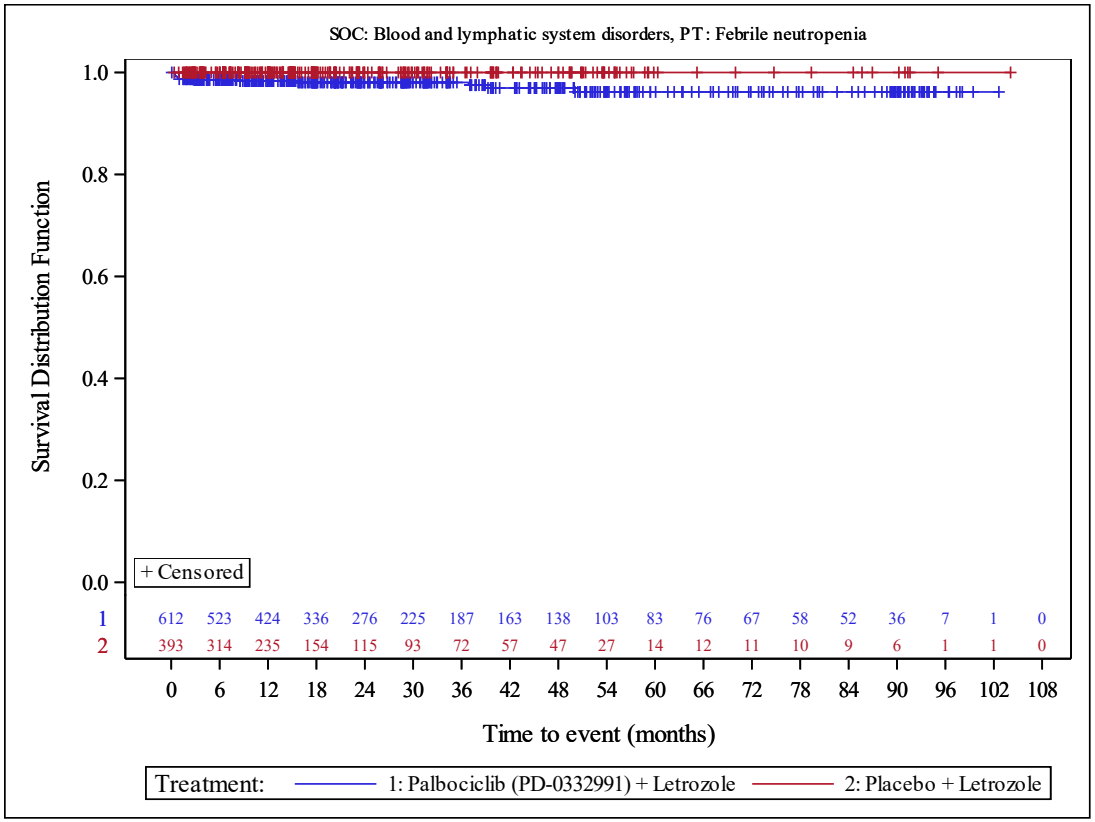
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



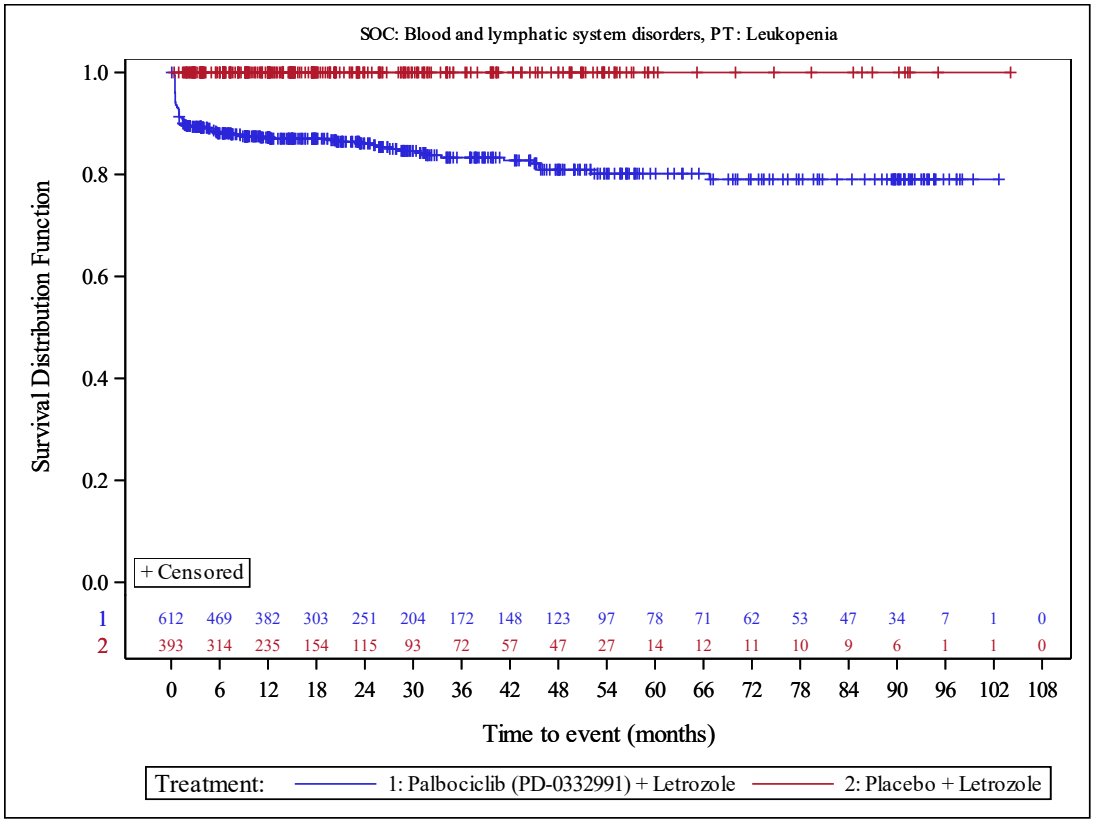
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



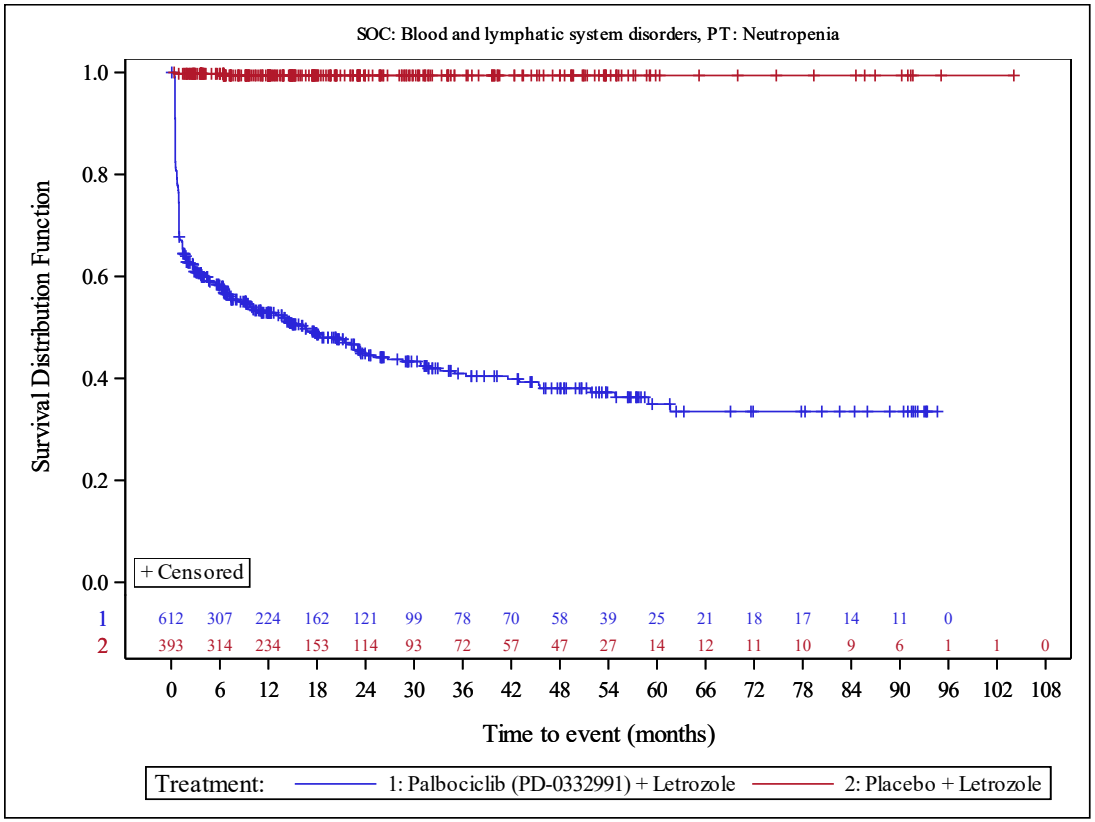
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



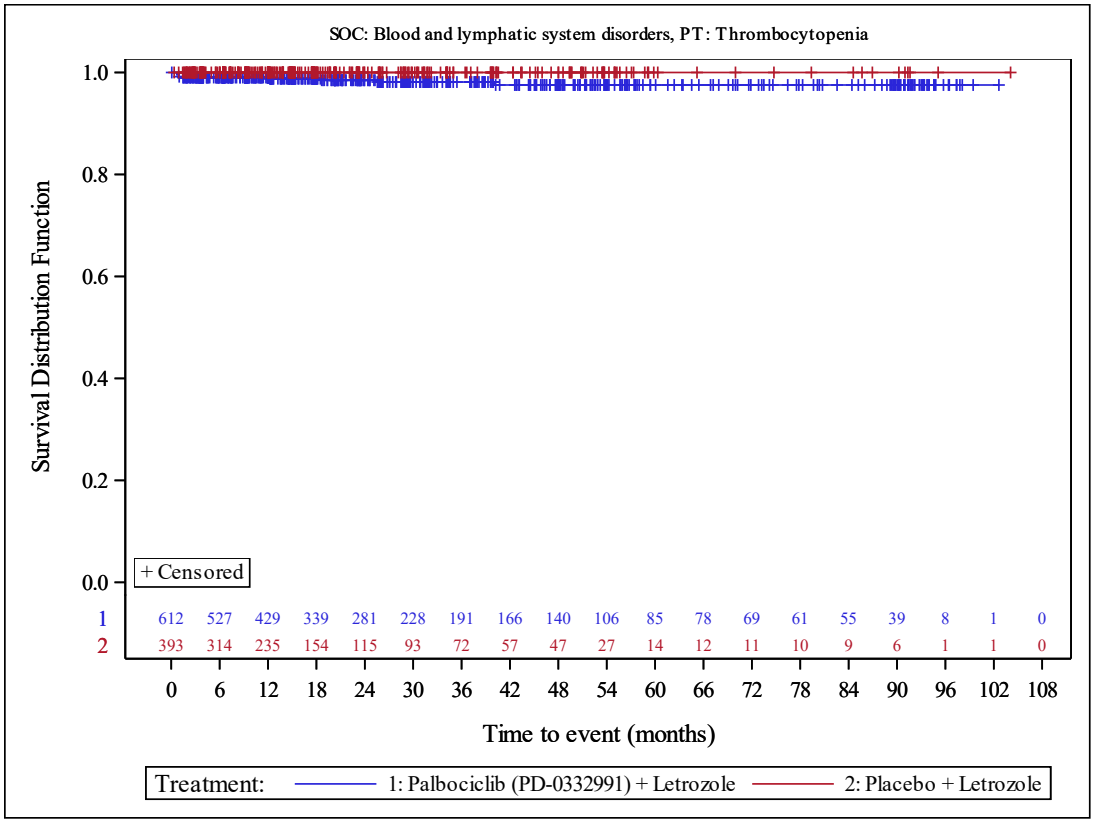
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



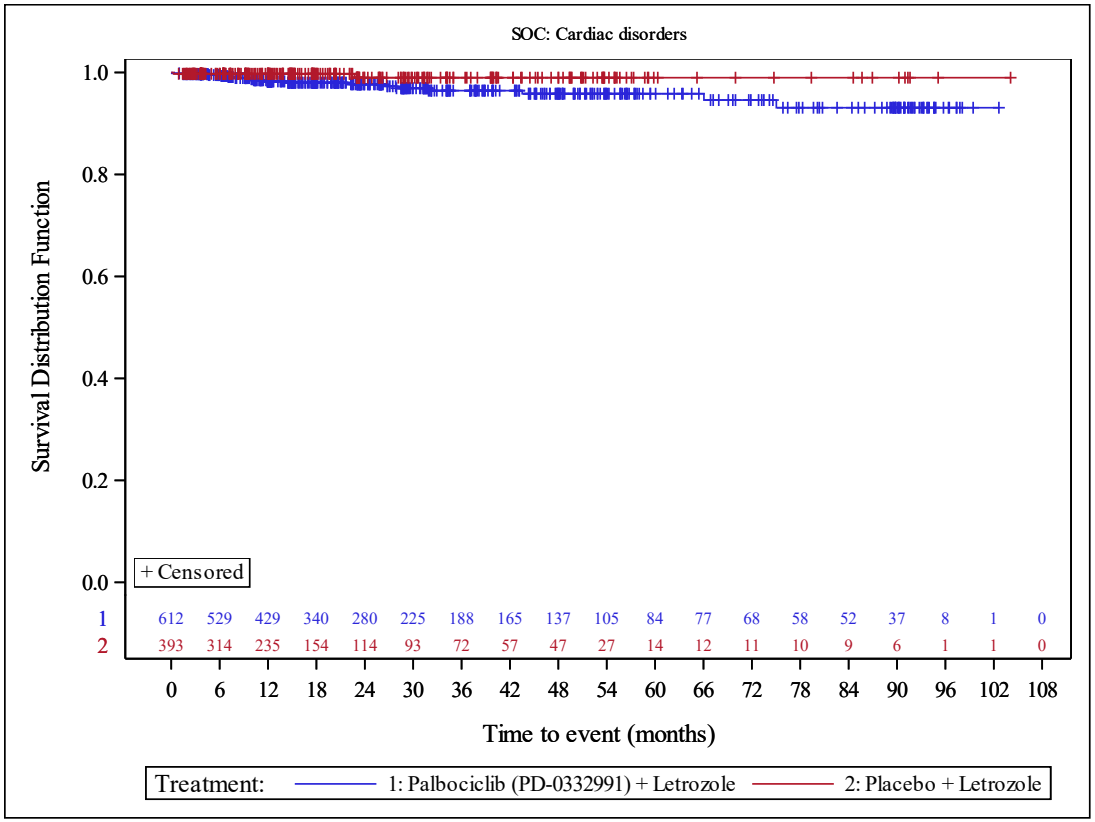
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



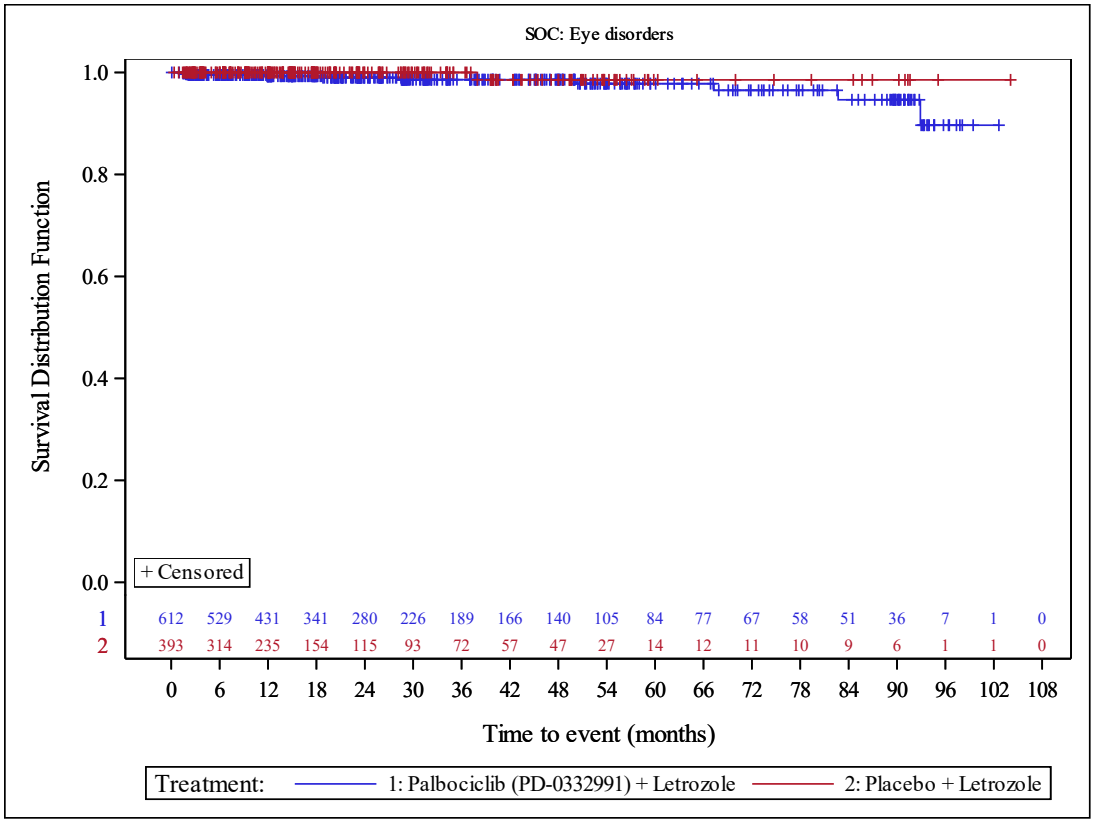
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



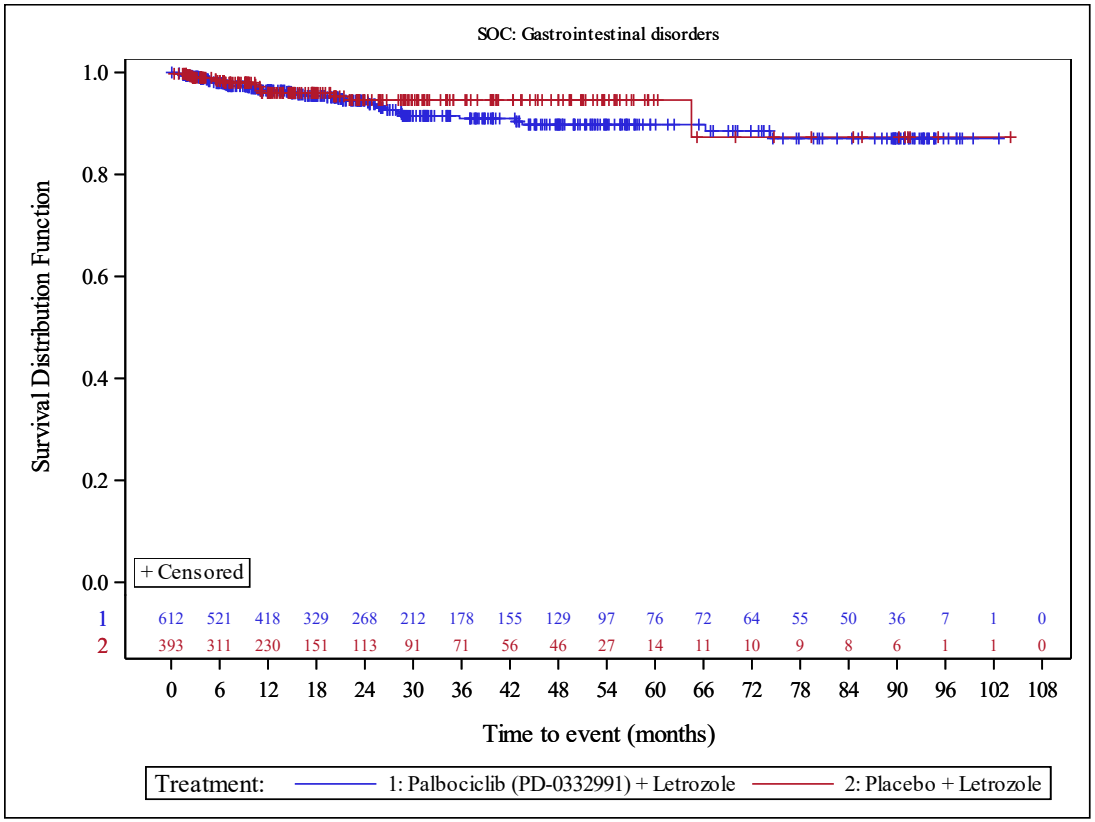
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



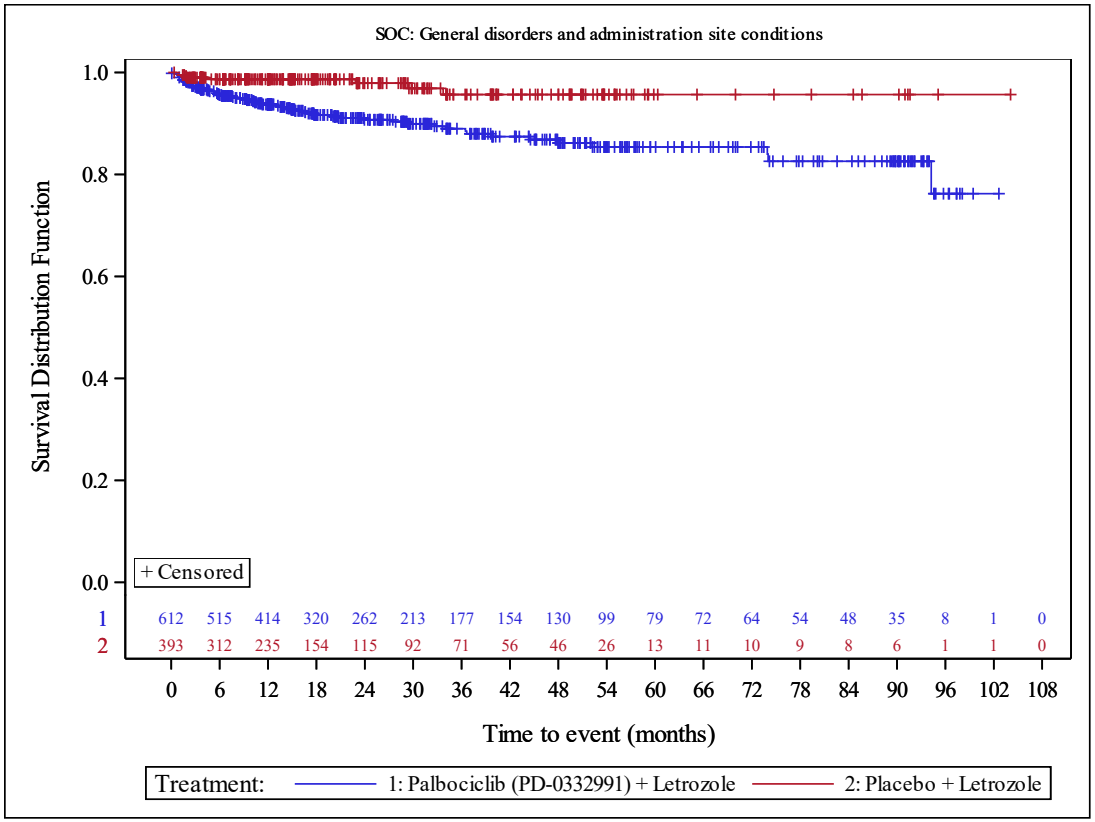
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



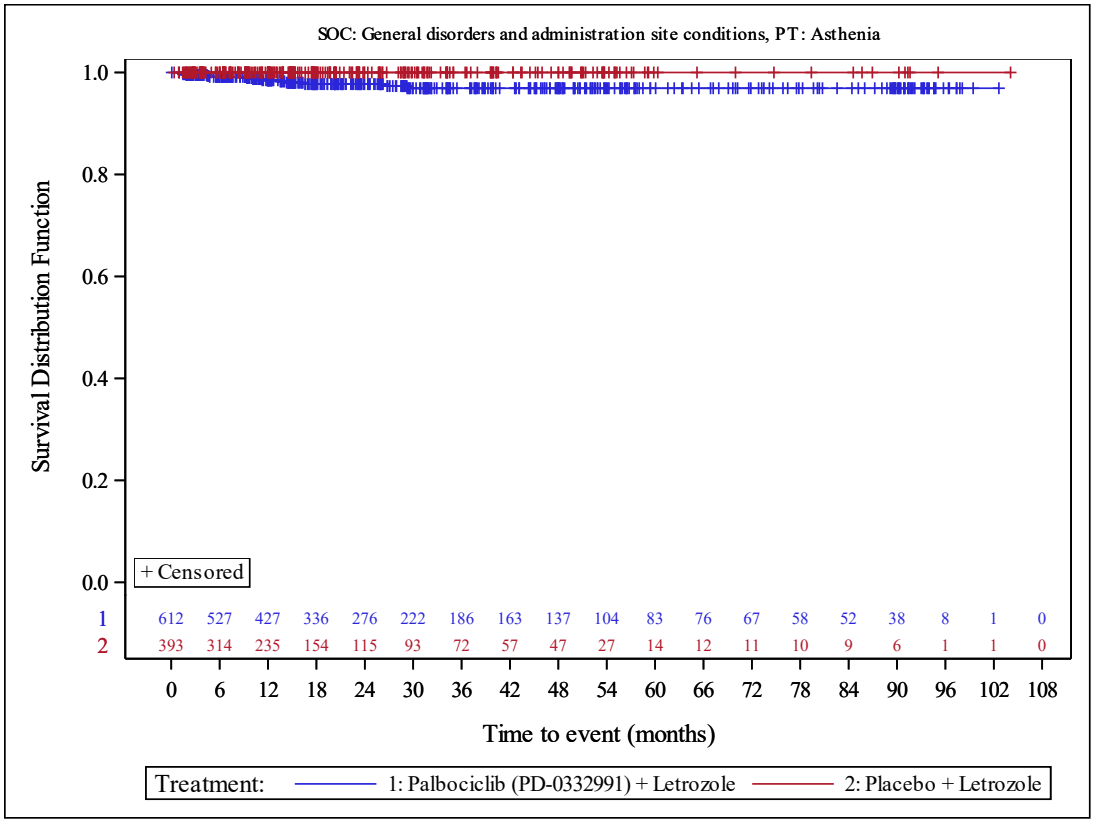
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



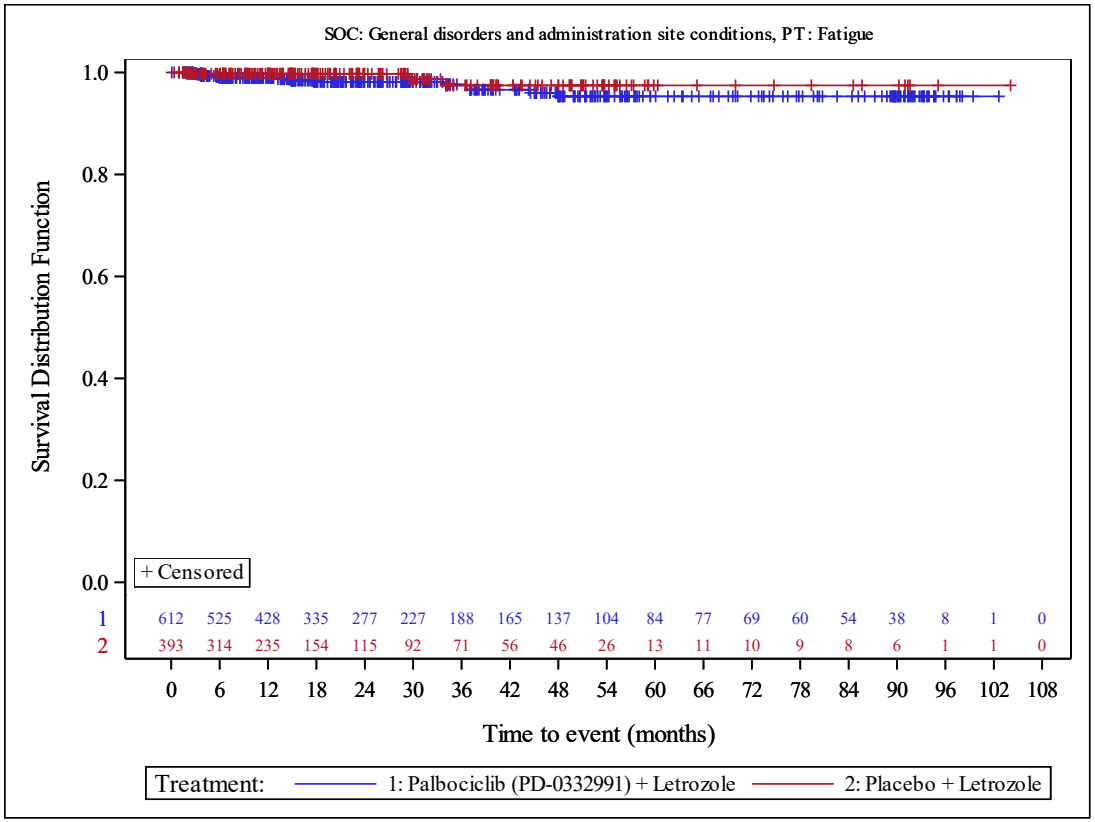
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



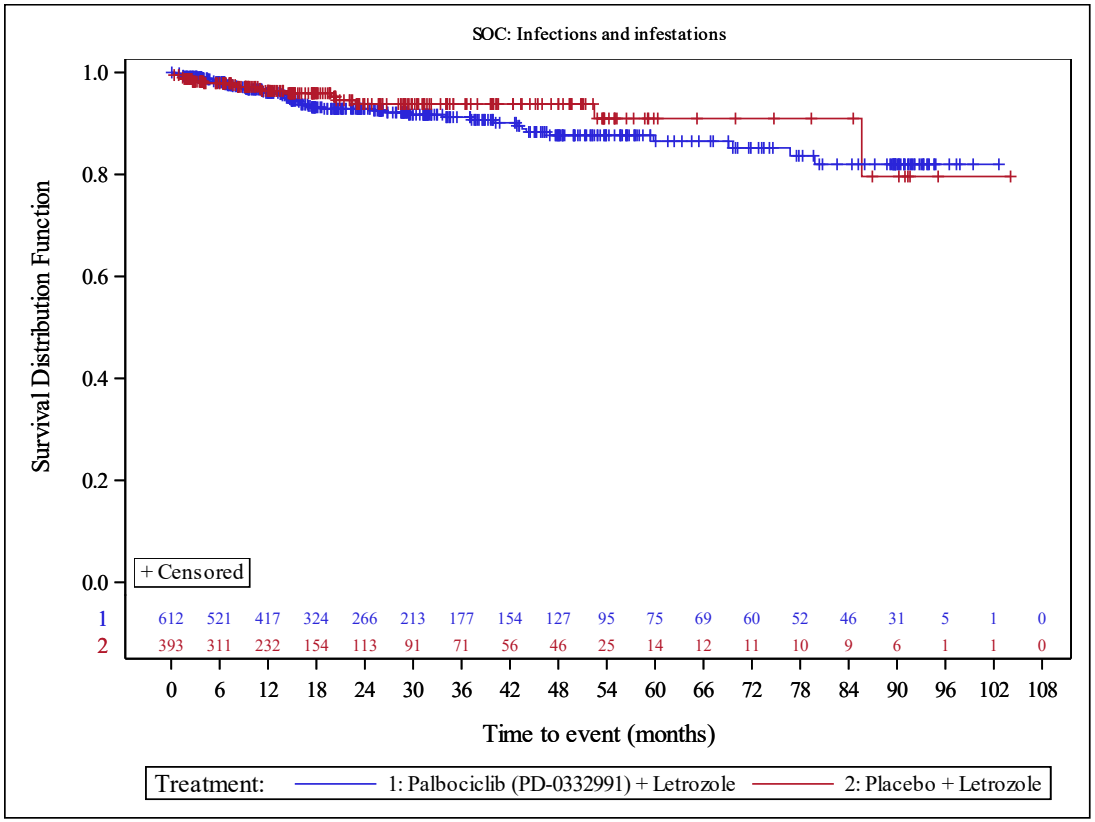
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



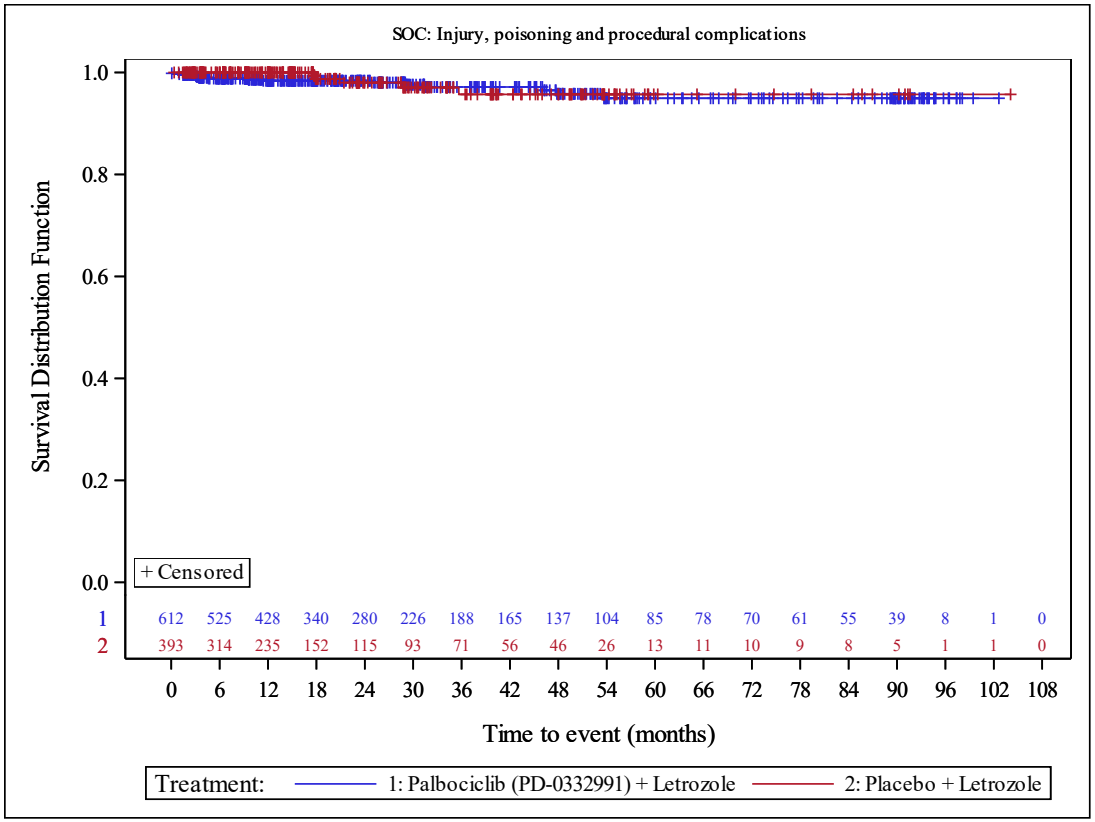
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



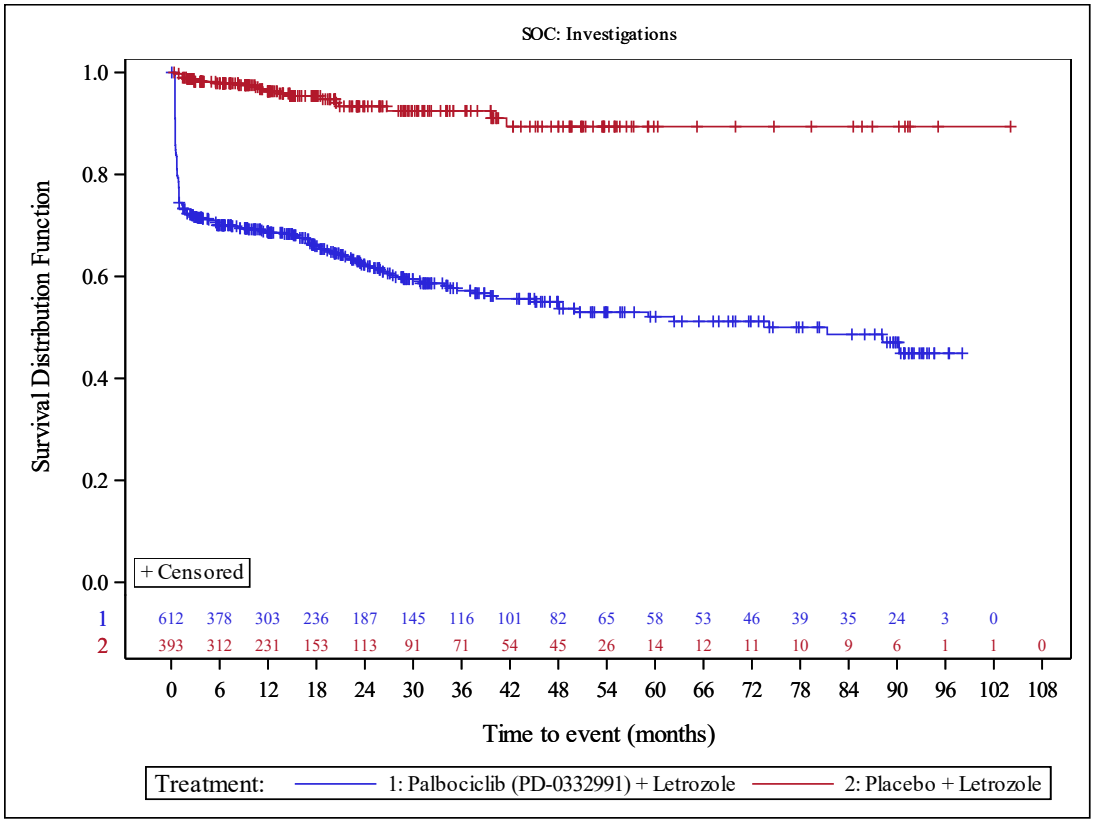
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



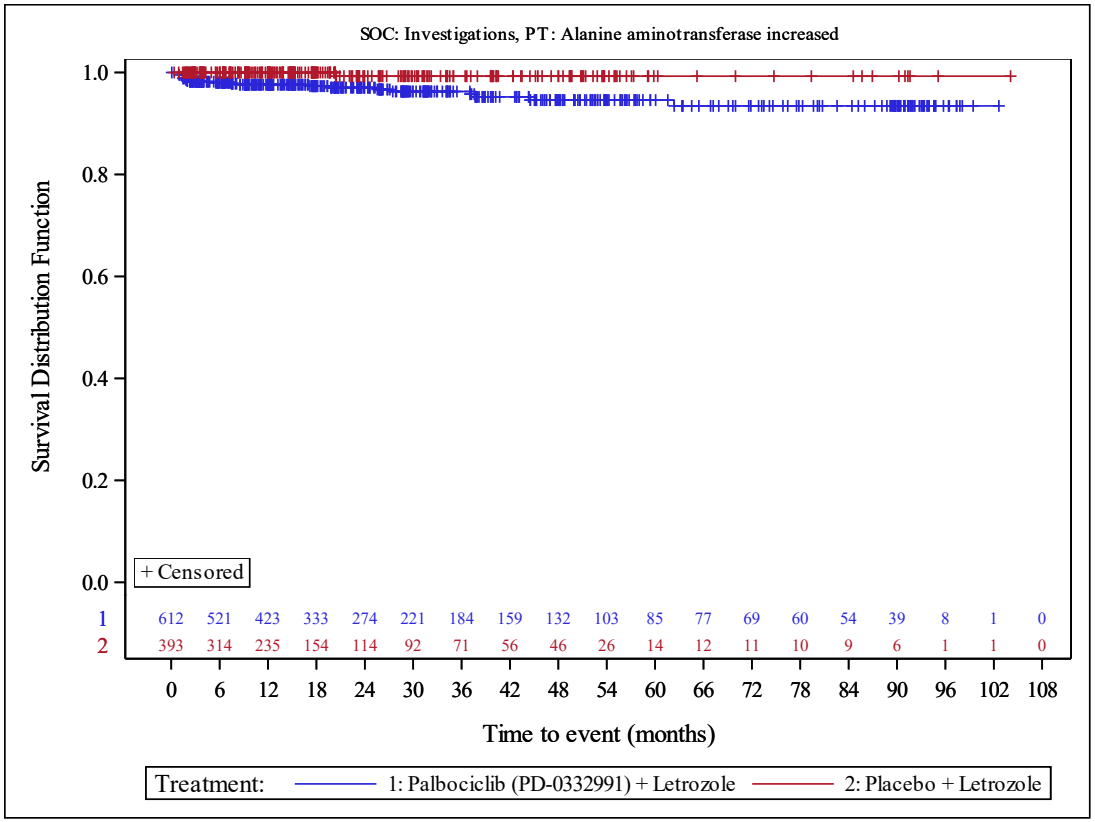
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



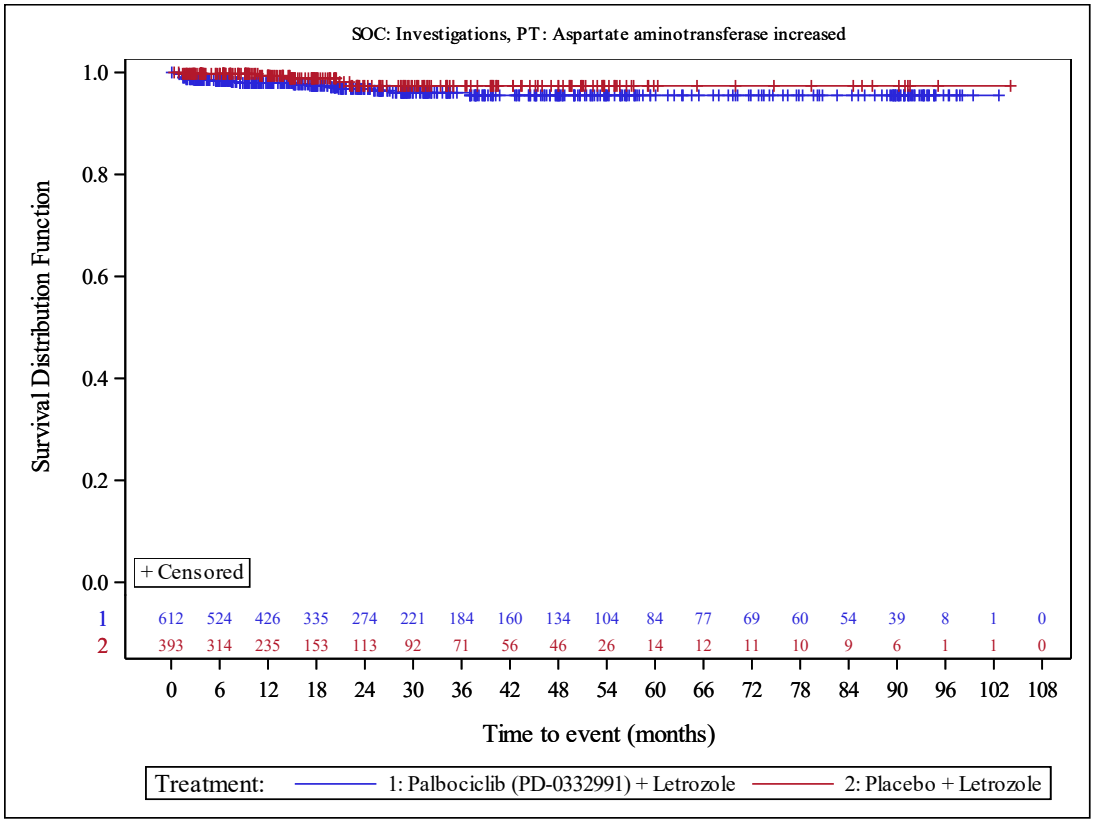
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



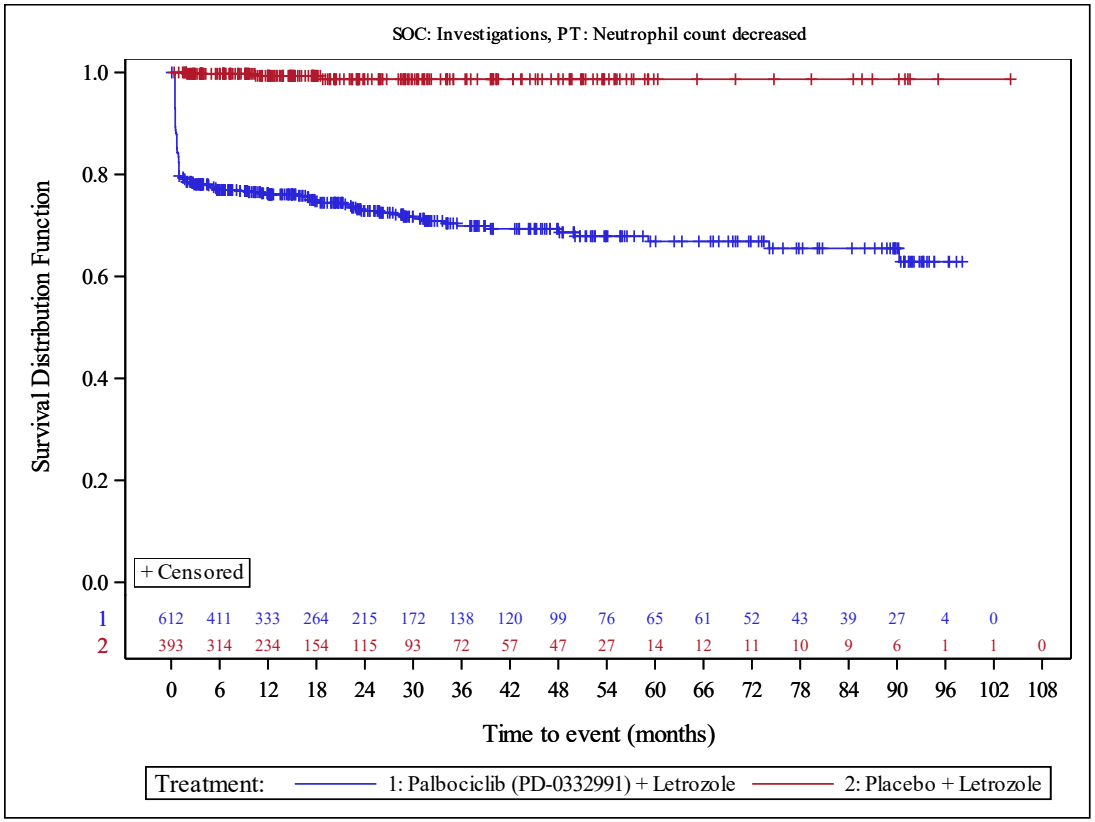
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



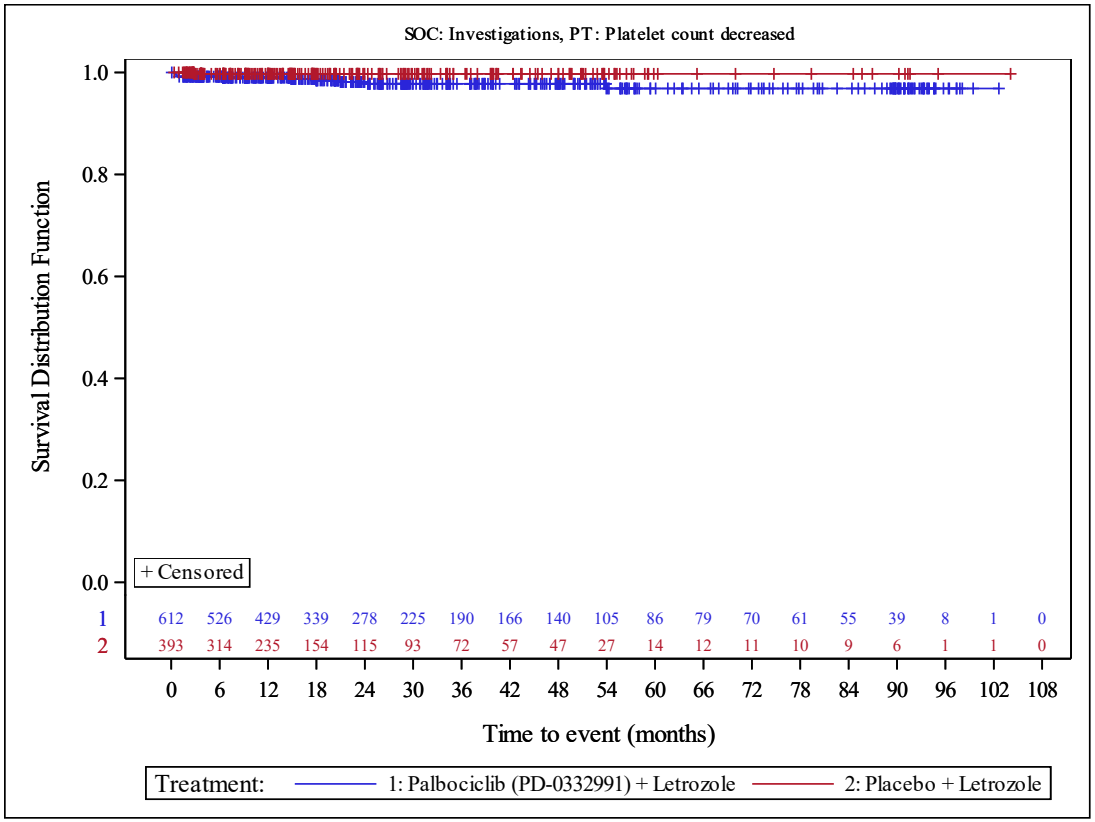
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



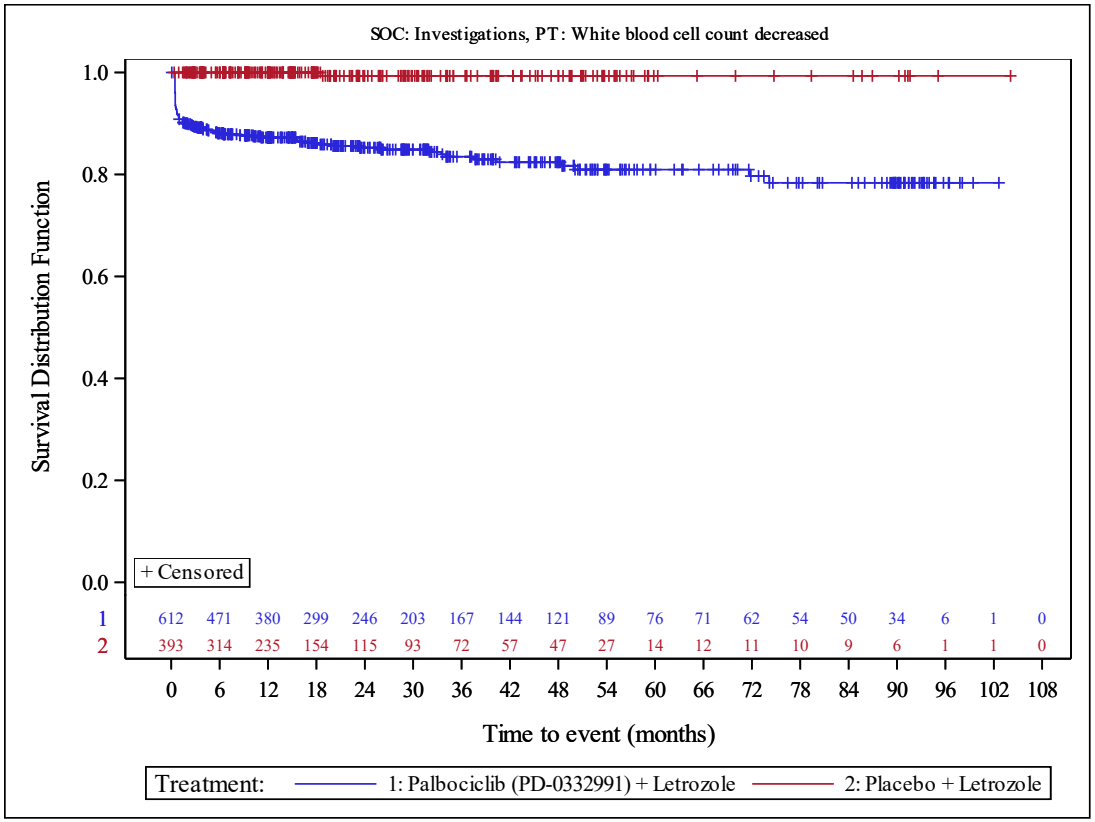
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



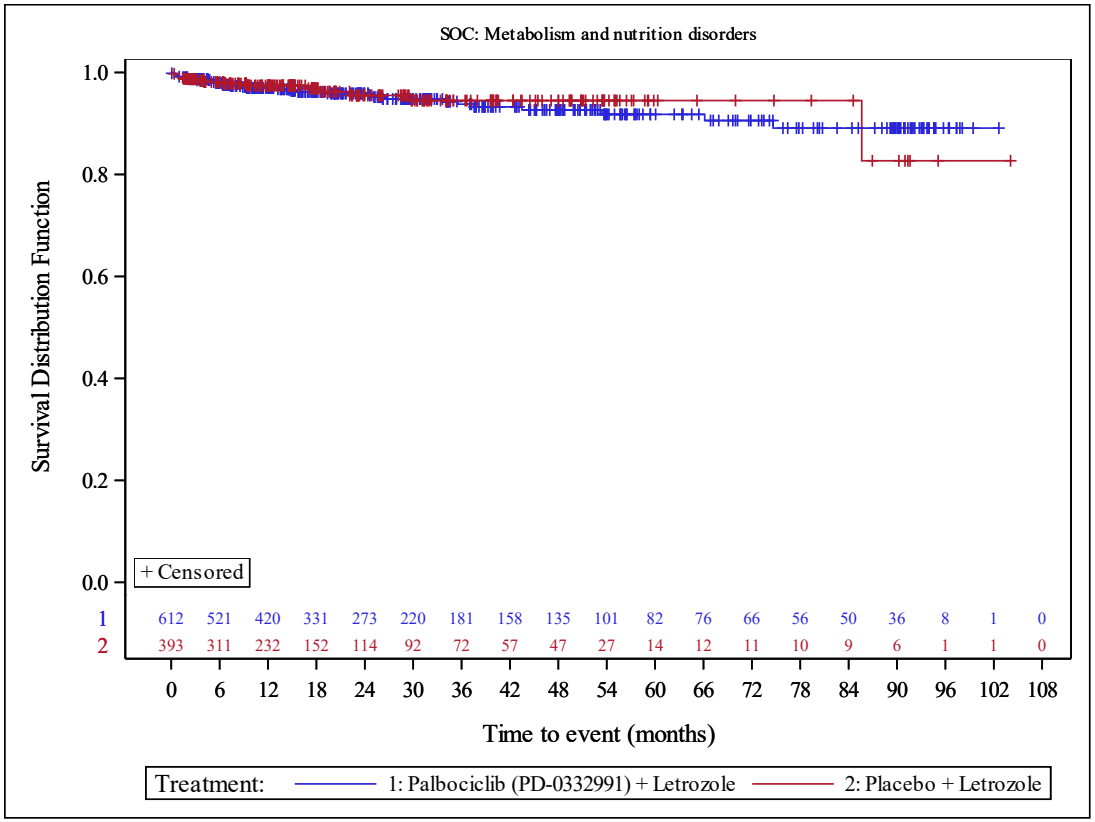
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



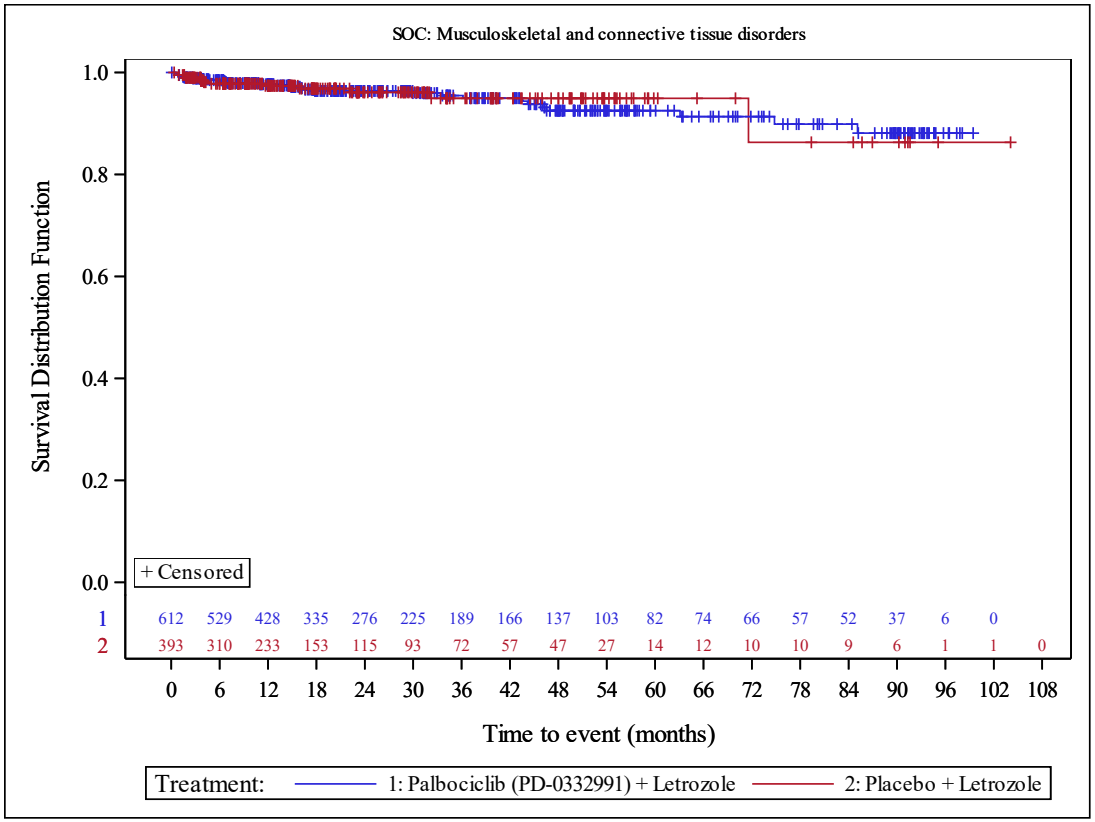
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



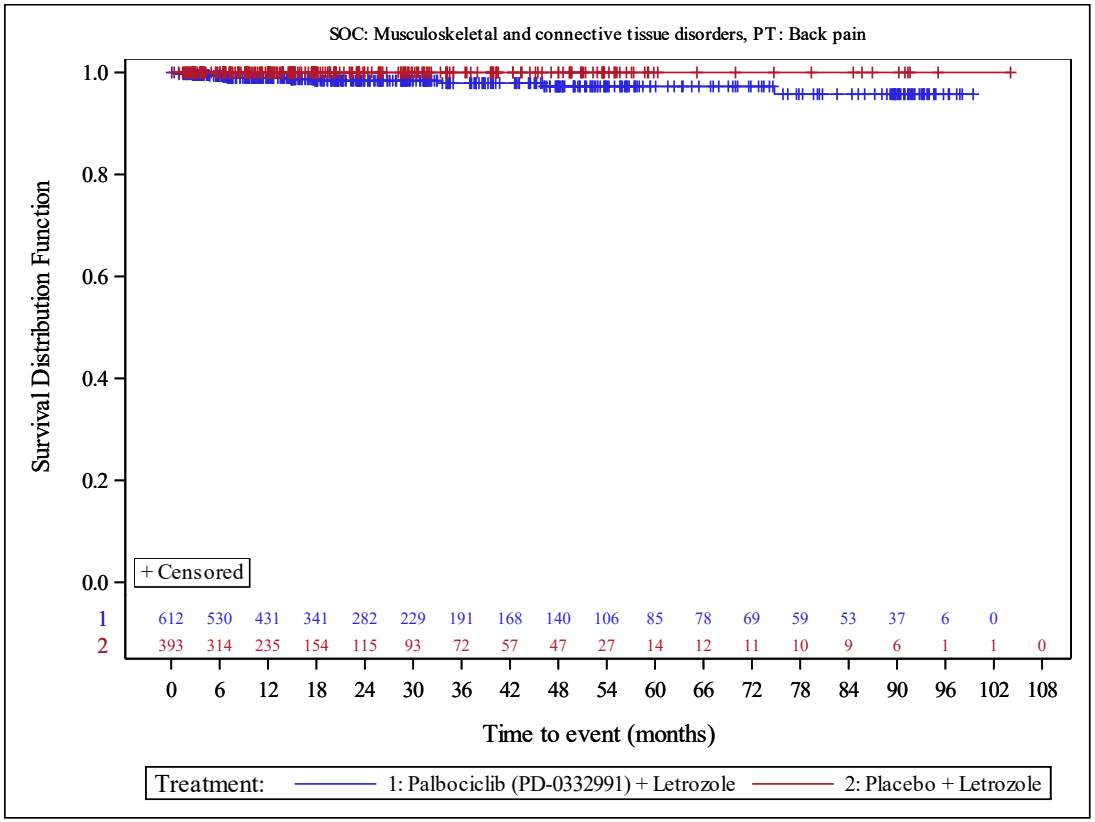
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



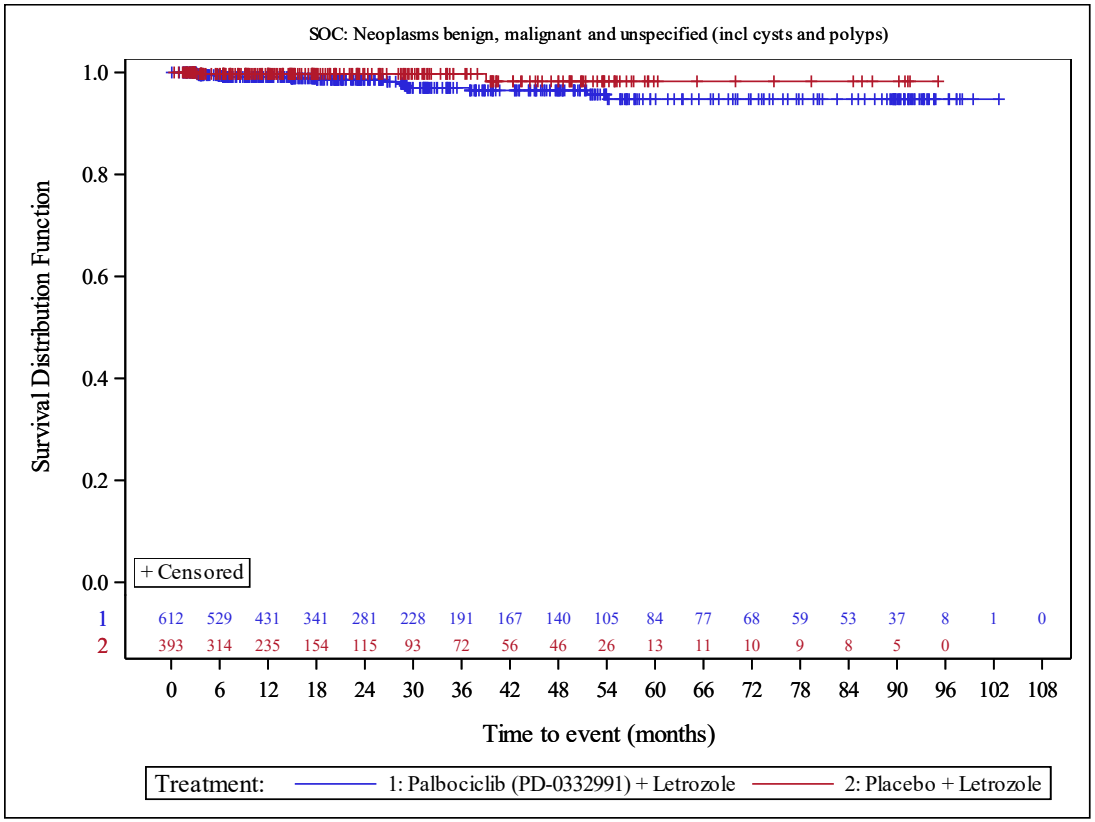
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



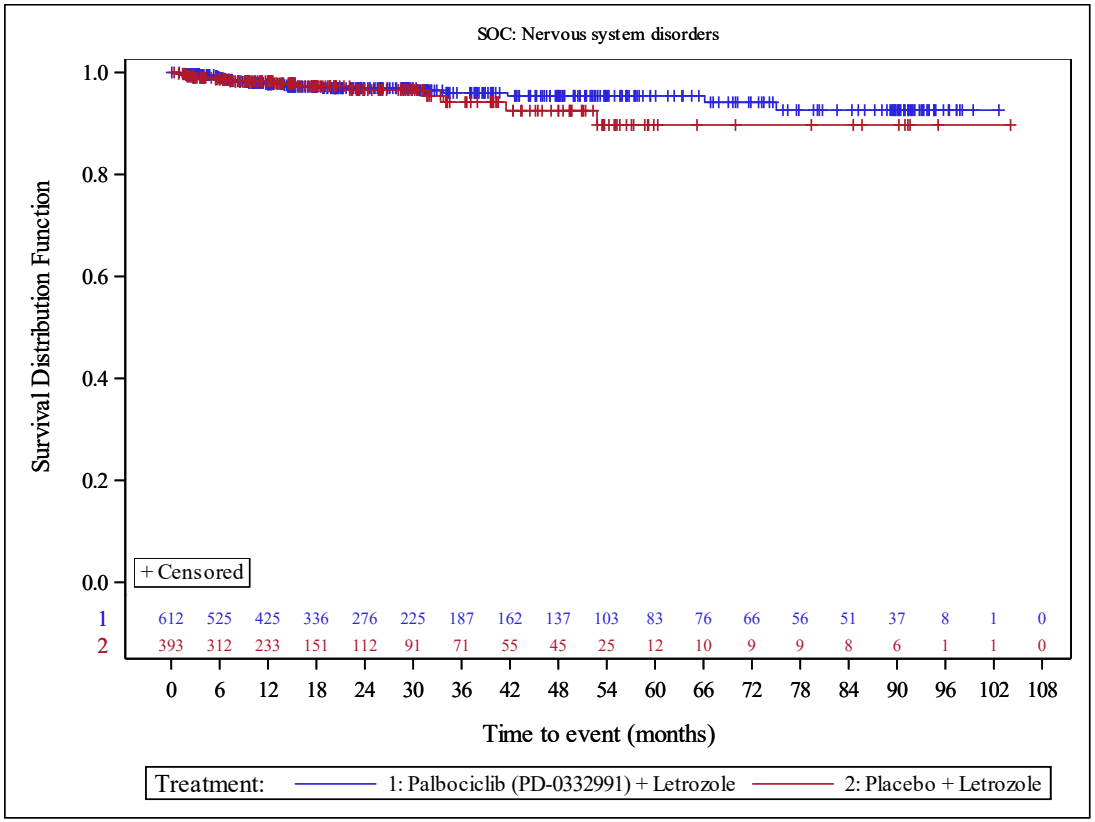
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



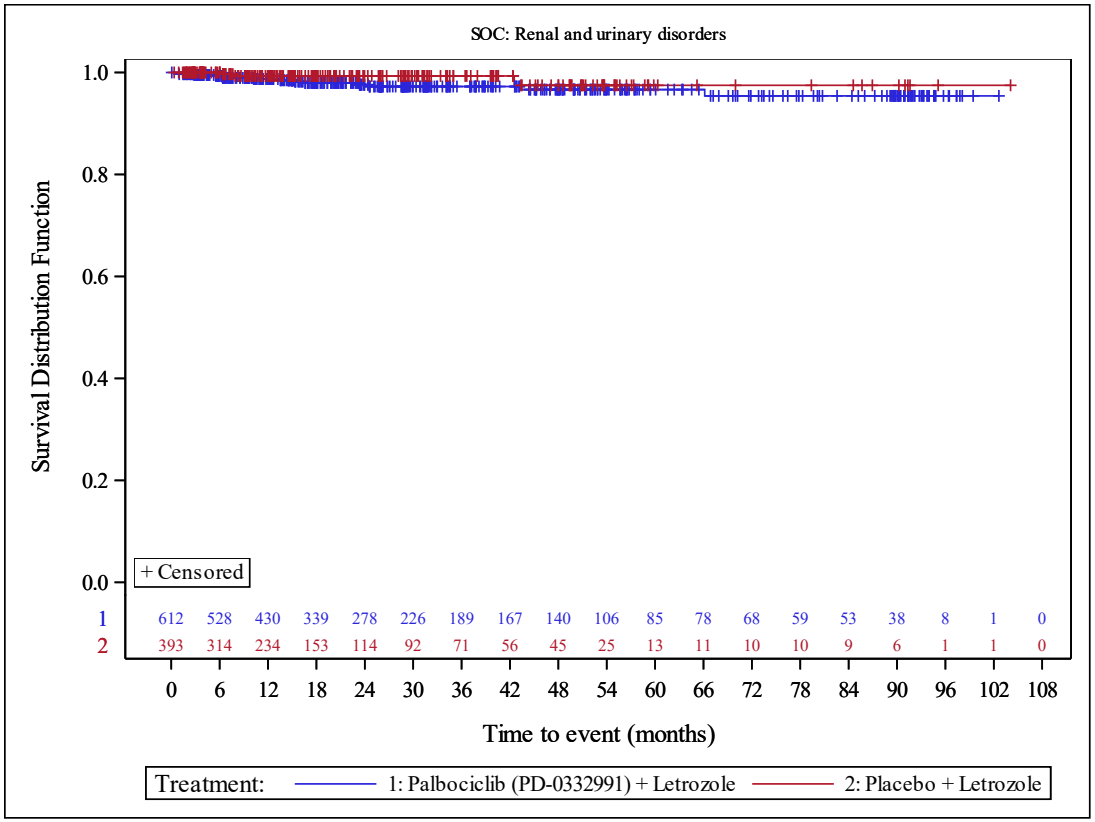
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



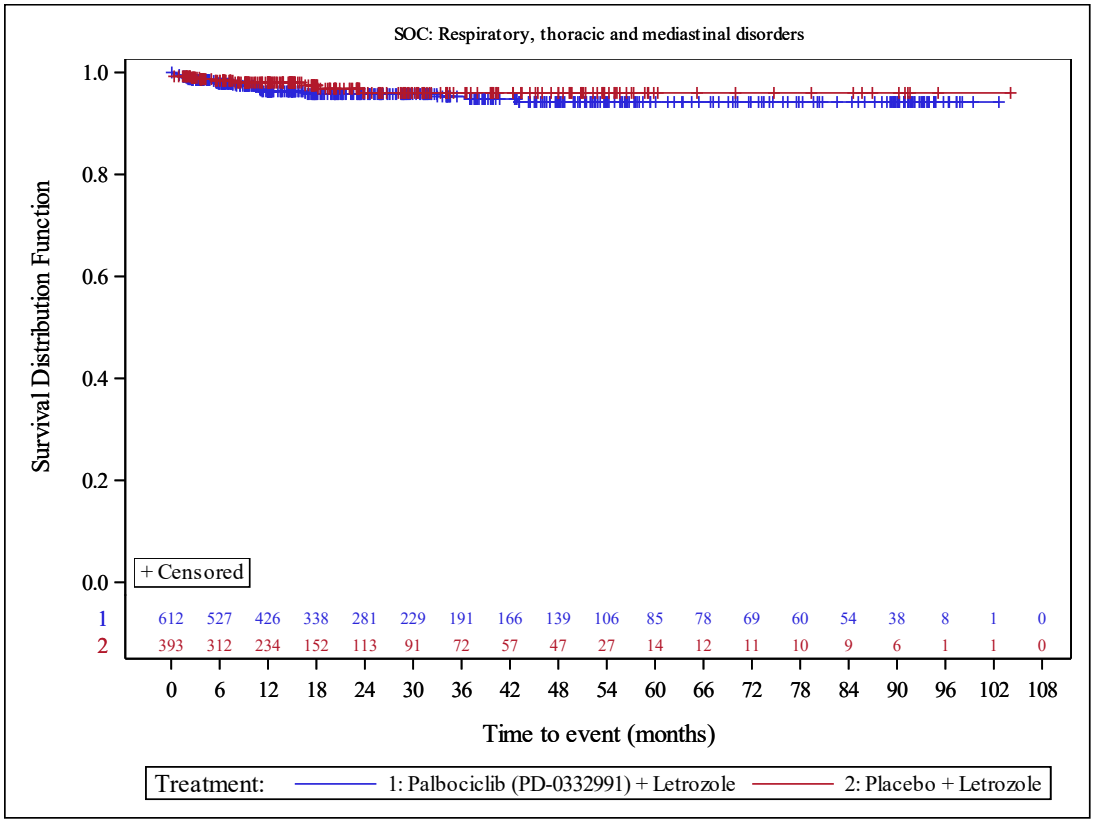
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



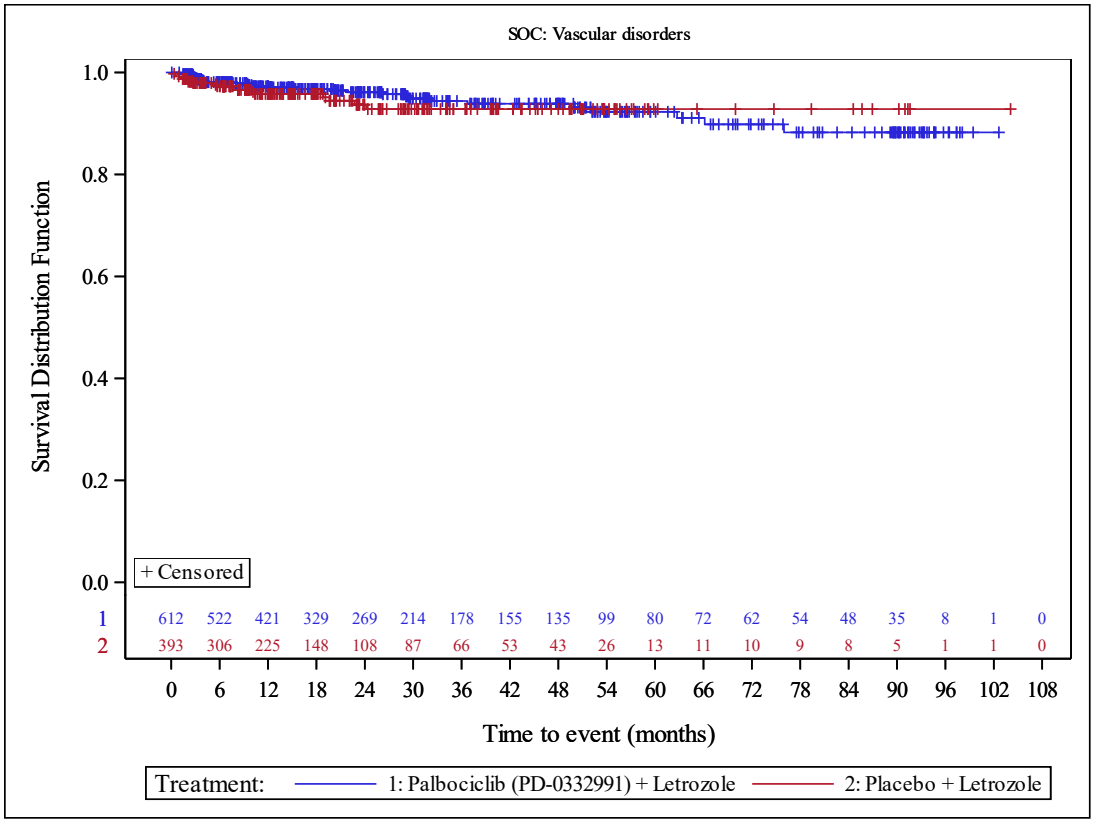
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



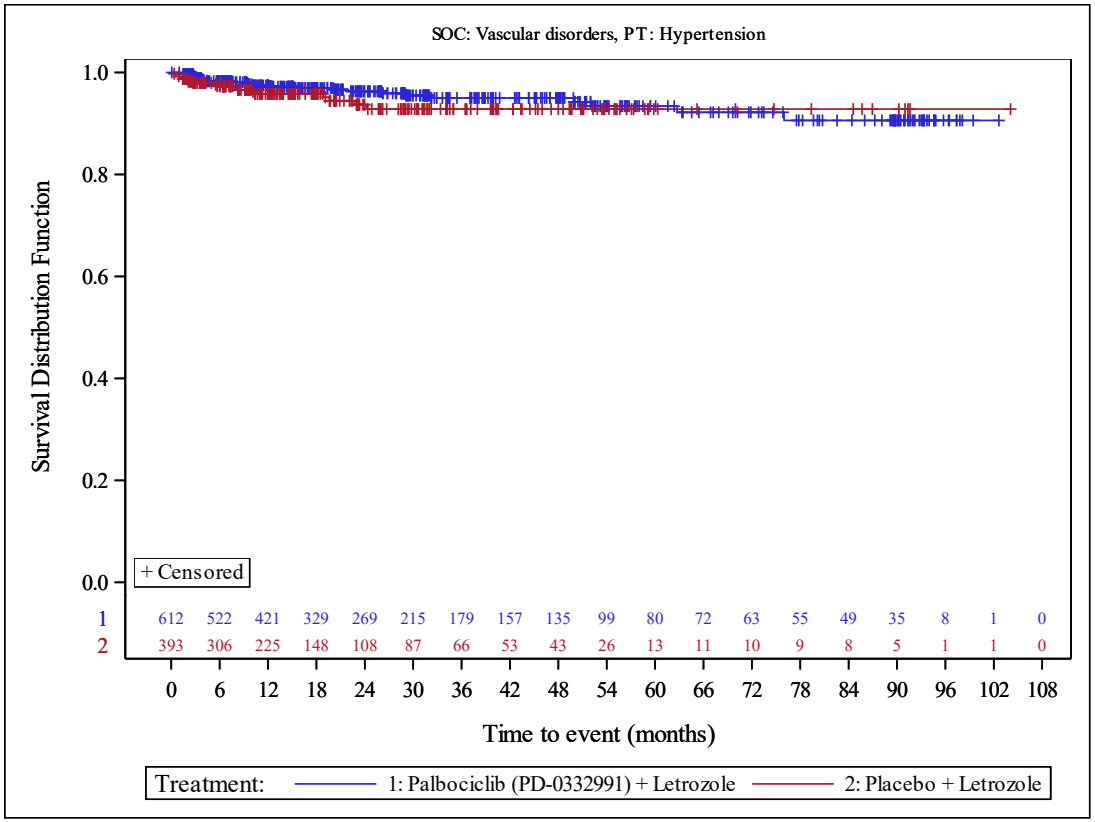
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Event (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Anhang 4-G 2.10: Subgruppenergebnisse Gesamtüberleben

Anhang 4-G 2.10.1: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

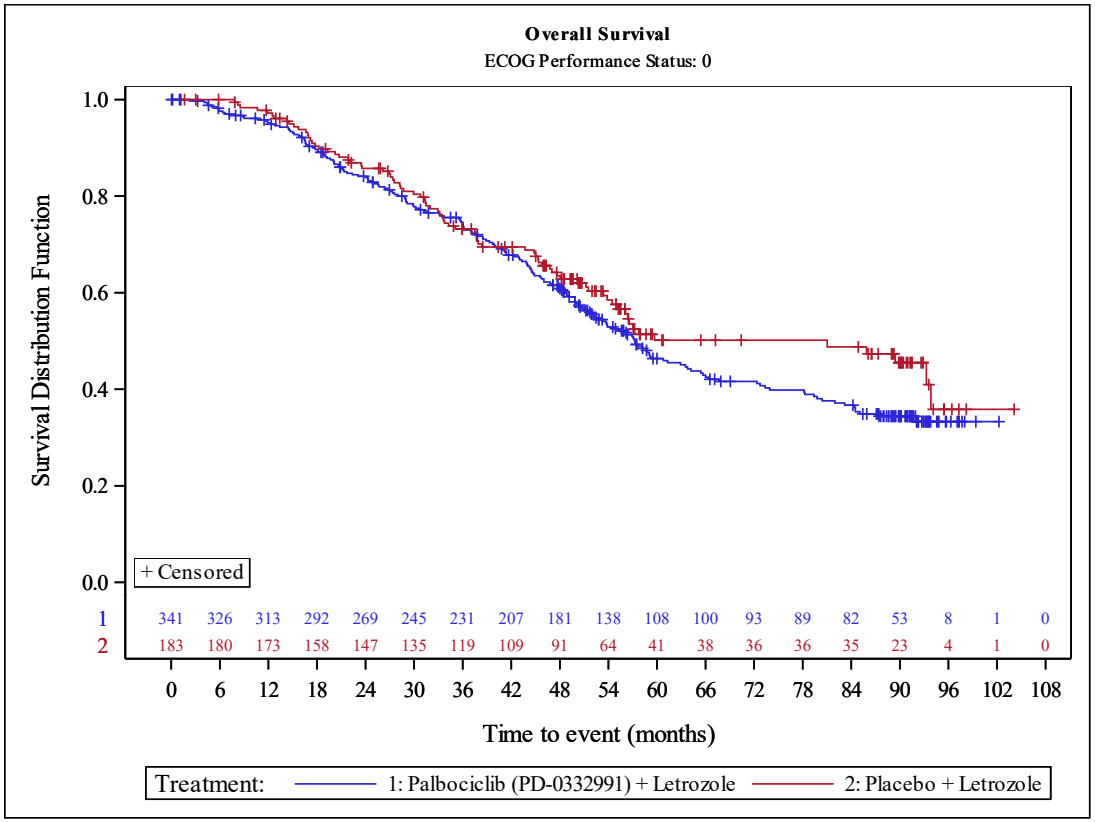
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Overall Survival - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=613) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=613) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.9876
A5481008 - Paloma-2	273/ 444 (61.5)	53.9 (49.8, 60.8)	132/ 222 (59.5)	51.2 (43.7, 58.9)	0.95 (0.77, 1.17)	0.6413	
A5481027 - Paloma-4	79/ 169 (46.7)	51.7 (43.0, NE)	86/ 171 (50.3)	51.5 (41.0, NE)	0.95 (0.70, 1.29)	0.7331	
Disease Site [Stratification]							0.3167
Visceral	191/ 311 (61.4)	47.9 (42.9, 52.3)	117/ 207 (56.5)	48.1 (37.8, 56.6)	1.02 (0.81, 1.29)	0.8581	
Non-Visceral	161/ 302 (53.3)	59.1 (53.9, 72.3)	101/ 186 (54.3)	54.0 (45.4, 65.1)	0.88 (0.68, 1.13)	0.3188	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.1459
De Novo Metastatic	111/ 182 (61.0)	53.7 (45.7, 59.2)	54/ 106 (50.9)	59.8 (51.5, 85.6)	1.19 (0.86, 1.65)	0.2888	
<= 12 Months	93/ 144 (64.6)	48.0 (36.9, 50.6)	58/ 98 (59.2)	37.7 (29.9, 51.0)	0.96 (0.69, 1.35)	0.8234	
> 12 Months	148/ 287 (51.6)	66.0 (52.7, 73.4)	106/ 189 (56.1)	51.2 (42.3, 57.8)	0.81 (0.63, 1.05)	0.1126	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.2651
Prior Hormonal Therapy	203/ 355 (57.2)	52.1 (48.0, 59.0)	135/ 231 (58.4)	47.4 (38.8, 55.1)	0.87 (0.69, 1.08)	0.2041	
No Prior Hormonal Therapy	149/ 258 (57.8)	54.6 (49.8, 68.3)	83/ 162 (51.2)	56.1 (46.8, 78.0)	1.08 (0.82, 1.41)	0.5995	
Age							0.6271
<65 years	233/ 418 (55.7)	52.5 (47.9, 57.6)	155/ 288 (53.8)	53.8 (45.3, 59.7)	0.98 (0.80, 1.21)	0.8589	
>=65 years	119/ 195 (61.0)	57.2 (48.4, 66.3)	63/ 105 (60.0)	47.4 (36.2, 56.1)	0.89 (0.65, 1.22)	0.4753	
ECOG Performance Status							0.0258
0	190/ 341 (55.7)	57.3 (51.7, 63.8)	80/ 183 (43.7)	81.0 (54.5, 93.8)	1.24 (0.95, 1.62)	0.1156	
1/2	162/ 272 (59.6)	47.3 (41.9, 55.9)	138/ 210 (65.7)	40.5 (33.5, 47.7)	0.82 (0.65, 1.03)	0.0838	
Bone-only disease at baseline							0.2164
Yes	71/ 129 (55.0)	59.1 (53.8, 73.3)	47/ 79 (59.5)	51.0 (41.8, 58.9)	0.75 (0.51, 1.09)	0.1332	
No	281/ 484 (58.1)	51.7 (47.0, 57.2)	171/ 314 (54.5)	51.5 (44.8, 59.8)	1.00 (0.83, 1.22)	0.9665	
Number of disease sites							0.9496
1	100/ 190 (52.6)	59.0 (53.9, 72.3)	60/ 116 (51.7)	58.9 (47.4, 75.5)	0.91 (0.66, 1.26)	0.5792	
2	79/ 152 (52.0)	57.6 (48.7, 80.4)	38/ 90 (42.2)	65.1 (44.8, NE)	1.00 (0.67, 1.49)	0.9875	
>=3	173/ 271 (63.8)	45.7 (41.0, 51.8)	120/ 187 (64.2)	40.8 (32.4, 49.8)	0.97 (0.77, 1.23)	0.8202	
Measureable Disease							0.2100
Yes	279/ 483 (57.8)	51.6 (47.0, 57.2)	170/ 313 (54.3)	51.5 (44.8, 59.8)	1.00 (0.83, 1.22)	0.9690	
No	73/ 130 (56.2)	59.1 (53.8, 73.3)	48/ 80 (60.0)	51.0 (37.7, 58.9)	0.75 (0.52, 1.09)	0.1316	
Prior Chemotherapy							0.6266
Yes	198/ 339 (58.4)	49.8 (44.7, 56.9)	138/ 238 (58.0)	45.0 (37.7, 53.8)	0.93 (0.74, 1.16)	0.5165	
No	154/ 274 (56.2)	59.2 (52.3, 72.7)	80/ 155 (51.6)	56.6 (51.2, 69.1)	0.98 (0.75, 1.29)	0.9036	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2592
Aromatase-Inhibitor	65/ 113 (57.5)	52.7 (44.6, 78.2)	44/ 65 (67.7)	47.4 (33.7, 54.4)	0.76 (0.52, 1.13)	0.1742	
Anti-estrogen	136/ 235 (57.9)	50.4 (45.0, 58.2)	87/ 164 (53.0)	51.0 (38.8, 70.3)	0.99 (0.75, 1.31)	0.9363	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (28.5, NE)	4/ 6 (66.7)	28.4 (22.0, NE)	0.19 (0.02, 1.75)	0.1043	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

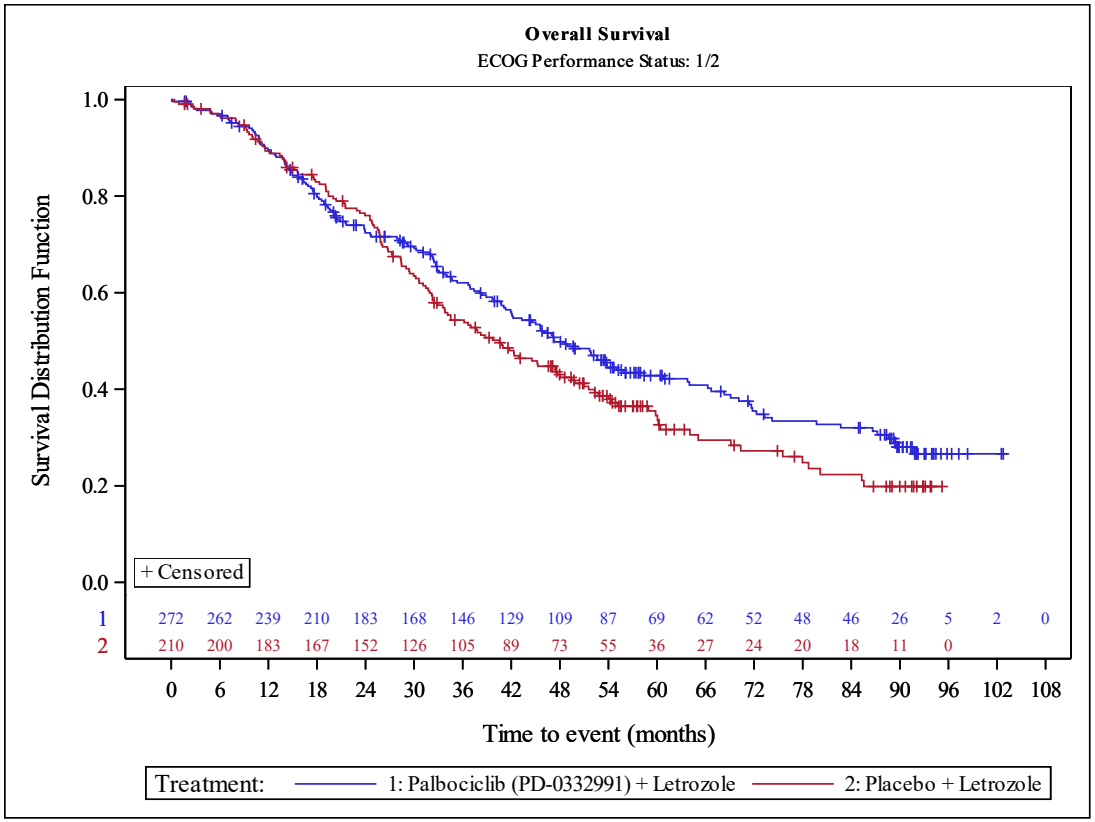
Anhang 4-G 2.10.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
Intent to Treat Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.11: Subgruppenergebnisse Progressionsfreies Überleben

Anhang 4-G 2.11.1: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (BICR) - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=613) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=613) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.0774
A5481008 - Paloma-2	193/ 444 (43.5)	35.7 (27.7, 38.9)	118/ 222 (53.2)	19.5 (16.6, 26.6)	0.61 (0.48, 0.77)	<.0001	
A5481027 - Paloma-4	102/ 169 (60.4)	21.6 (16.6, 30.4)	96/ 171 (56.1)	16.4 (13.8, 22.2)	0.85 (0.65, 1.13)	0.2716	
Disease Site [Stratification]							0.8742
Visceral	166/ 311 (53.4)	22.1 (16.6, 27.8)	125/ 207 (60.4)	14.1 (11.2, 16.8)	0.70 (0.55, 0.89)	0.0035	
Non-Visceral	129/ 302 (42.7)	38.9 (31.3, 41.4)	89/ 186 (47.8)	25.1 (19.1, 30.1)	0.70 (0.53, 0.93)	0.0121	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.7378
De Novo Metastatic	84/ 182 (46.2)	35.8 (30.4, 41.4)	51/ 106 (48.1)	25.1 (16.7, 33.2)	0.75 (0.53, 1.07)	0.1102	
<= 12 Months	83/ 144 (57.6)	19.6 (13.8, 24.9)	60/ 98 (61.2)	11.1 (8.4, 16.6)	0.71 (0.50, 1.00)	0.0452	
> 12 Months	128/ 287 (44.6)	33.0 (22.6, 44.3)	103/ 189 (54.5)	19.3 (14.3, 24.9)	0.66 (0.50, 0.86)	0.0021	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.8603
Prior Hormonal Therapy	173/ 355 (48.7)	27.4 (22.0, 33.2)	124/ 231 (53.7)	16.6 (13.8, 24.6)	0.72 (0.57, 0.91)	0.0057	
No Prior Hormonal Therapy	122/ 258 (47.3)	33.2 (27.4, 41.4)	90/ 162 (55.6)	20.2 (16.6, 27.4)	0.67 (0.51, 0.89)	0.0045	
Age							0.4842
<65 years	214/ 418 (51.2)	27.4 (22.1, 31.9)	154/ 288 (53.5)	16.6 (13.8, 22.1)	0.73 (0.59, 0.90)	0.0036	
>=65 years	81/ 195 (41.5)	38.7 (30.2, 41.7)	60/ 105 (57.1)	19.5 (16.8, 28.7)	0.59 (0.41, 0.83)	0.0027	
ECOG Performance Status							0.7521
0	148/ 341 (43.4)	36.0 (30.2, 41.4)	98/ 183 (53.6)	24.7 (19.1, 27.7)	0.71 (0.54, 0.92)	0.0094	
1/2	147/ 272 (54.0)	22.2 (19.4, 30.4)	116/ 210 (55.2)	16.4 (13.6, 16.9)	0.72 (0.56, 0.92)	0.0080	
Bone-only disease at baseline							0.7005
Yes	51/ 129 (39.5)	39.1 (30.5, NE)	33/ 79 (41.8)	27.5 (16.9, 38.4)	0.62 (0.39, 0.97)	0.0362	
No	244/ 484 (50.4)	27.7 (22.0, 33.1)	181/ 314 (57.6)	16.6 (13.9, 19.5)	0.72 (0.59, 0.88)	0.0011	
Number of disease sites							0.5331
1	84/ 190 (44.2)	38.8 (24.9, NE)	53/ 116 (45.7)	27.6 (19.2, 33.2)	0.74 (0.52, 1.06)	0.0955	
2	71/ 152 (46.7)	33.2 (19.3, 41.4)	46/ 90 (51.1)	22.1 (14.2, 27.7)	0.84 (0.57, 1.23)	0.3641	
>=3	140/ 271 (51.7)	27.7 (21.4, 31.9)	115/ 187 (61.5)	13.9 (11.1, 16.8)	0.64 (0.50, 0.83)	0.0006	
Measureable Disease							0.7173
Yes	244/ 483 (50.5)	27.7 (22.0, 33.1)	180/ 313 (57.5)	16.6 (13.9, 19.5)	0.72 (0.59, 0.87)	0.0008	
No	51/ 130 (39.2)	39.1 (30.5, NE)	34/ 80 (42.5)	27.5 (16.9, 38.4)	0.64 (0.41, 1.00)	0.0473	
Prior Chemotherapy							0.9195
Yes	169/ 339 (49.9)	22.6 (19.8, 31.3)	136/ 238 (57.1)	16.6 (13.8, 22.1)	0.73 (0.58, 0.92)	0.0071	
No	126/ 274 (46.0)	35.9 (30.3, 38.9)	78/ 155 (50.3)	21.3 (16.6, 27.6)	0.67 (0.51, 0.90)	0.0066	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9779
Aromatase-Inhibitor	47/ 113 (41.6)	41.5 (22.3, NE)	29/ 65 (44.6)	24.9 (11.1, 44.4)	0.75 (0.47, 1.19)	0.2222	
Anti-estrogen	122/ 235 (51.9)	22.3 (19.5, 30.4)	93/ 164 (56.7)	16.4 (13.7, 22.1)	0.73 (0.55, 0.96)	0.0267	
Other	3/ 4 (75.0)	19.5 (2.8, NE)	4/ 6 (66.7)	11.0 (8.1, 19.2)	0.40 (0.07, 2.34)	0.2970	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Progression-Free Survival (Investigator) - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=613) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=613) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.2666
A5481008 - Paloma-2	245/ 444 (55.2)	27.6 (22.4, 30.3)	160/ 222 (72.1)	14.5 (12.3, 17.1)	0.56 (0.46, 0.69)	<.0001	
A5481027 - Paloma-4	116/ 169 (68.6)	21.5 (16.6, 24.9)	142/ 171 (83.0)	13.9 (13.7, 16.6)	0.67 (0.52, 0.86)	0.0015	
Disease Site [Stratification]							0.3090
Visceral	197/ 311 (63.3)	19.2 (14.0, 22.2)	162/ 207 (78.3)	13.8 (11.0, 16.4)	0.64 (0.52, 0.79)	<.0001	
Non-Visceral	164/ 302 (54.3)	28.1 (25.1, 33.2)	140/ 186 (75.3)	16.5 (13.8, 19.5)	0.57 (0.45, 0.72)	<.0001	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.6693
De Novo Metastatic	106/ 182 (58.2)	27.9 (22.4, 30.6)	76/ 106 (71.7)	19.5 (13.8, 23.3)	0.64 (0.48, 0.87)	0.0034	
<= 12 Months	101/ 144 (70.1)	14.8 (13.6, 19.5)	82/ 98 (83.7)	11.0 (8.3, 13.9)	0.63 (0.47, 0.86)	0.0030	
> 12 Months	154/ 287 (53.7)	27.4 (22.2, 30.7)	144/ 189 (76.2)	14.1 (13.8, 16.6)	0.56 (0.44, 0.70)	<.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.7690
Prior Hormonal Therapy	216/ 355 (60.8)	22.1 (18.8, 25.1)	179/ 231 (77.5)	12.9 (11.0, 13.9)	0.60 (0.49, 0.74)	<.0001	
No Prior Hormonal Therapy	145/ 258 (56.2)	27.9 (23.2, 32.4)	123/ 162 (75.9)	18.8 (15.9, 22.2)	0.60 (0.47, 0.77)	<.0001	
Age							0.4057
<65 years	264/ 418 (63.2)	22.1 (19.3, 24.9)	235/ 288 (81.6)	13.8 (11.8, 14.2)	0.57 (0.48, 0.69)	<.0001	
>=65 years	97/ 195 (49.7)	30.4 (25.1, 41.7)	67/ 105 (63.8)	19.3 (13.9, 27.7)	0.68 (0.49, 0.95)	0.0217	
ECOG Performance Status							0.6365
0	183/ 341 (53.7)	27.7 (24.9, 32.4)	134/ 183 (73.2)	16.8 (14.0, 22.2)	0.64 (0.51, 0.80)	0.0001	
1/2	178/ 272 (65.4)	19.7 (16.6, 24.5)	168/ 210 (80.0)	12.9 (11.0, 13.9)	0.59 (0.47, 0.73)	<.0001	
Bone-only disease at baseline							0.0979
Yes	67/ 129 (51.9)	30.6 (27.5, 39.3)	61/ 79 (77.2)	14.1 (11.1, 22.0)	0.47 (0.32, 0.67)	<.0001	
No	294/ 484 (60.7)	22.2 (19.4, 25.1)	241/ 314 (76.8)	13.9 (13.7, 16.6)	0.64 (0.54, 0.77)	<.0001	
Number of disease sites							0.8751
1	105/ 190 (55.3)	27.7 (23.9, 36.2)	85/ 116 (73.3)	16.6 (13.8, 22.1)	0.60 (0.44, 0.80)	0.0005	
2	79/ 152 (52.0)	24.9 (19.2, 41.7)	66/ 90 (73.3)	14.5 (11.0, 21.9)	0.61 (0.44, 0.86)	0.0042	
>=3	177/ 271 (65.3)	22.0 (16.9, 25.1)	151/ 187 (80.7)	13.6 (11.0, 16.4)	0.62 (0.50, 0.78)	<.0001	
Measureable Disease							0.0885
Yes	296/ 483 (61.3)	22.1 (19.3, 25.1)	241/ 313 (77.0)	13.9 (12.9, 16.6)	0.64 (0.54, 0.77)	<.0001	
No	65/ 130 (50.0)	31.3 (27.6, 39.3)	61/ 80 (76.3)	16.5 (11.1, 22.1)	0.46 (0.32, 0.67)	<.0001	
Prior Chemotherapy							0.8081
Yes	207/ 339 (61.1)	22.0 (17.1, 24.9)	188/ 238 (79.0)	13.8 (11.3, 16.5)	0.62 (0.51, 0.77)	<.0001	
No	154/ 274 (56.2)	27.9 (24.5, 33.0)	114/ 155 (73.5)	16.6 (13.6, 21.9)	0.58 (0.45, 0.74)	<.0001	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2816
Aromatase-Inhibitor	63/ 113 (55.8)	25.4 (17.0, 44.3)	48/ 65 (73.8)	11.1 (5.7, 13.9)	0.55 (0.37, 0.80)	0.0017	
Anti-estrogen	148/ 235 (63.0)	19.4 (16.5, 24.9)	129/ 164 (78.7)	13.8 (11.0, 16.4)	0.65 (0.51, 0.83)	0.0006	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (13.9, NE)	6/ 6 (100.0)	9.0 (2.8, 19.2)	0.10 (0.01, 0.85)	0.0119	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 2.12: Subgruppenergebnisse Zeit bis zu ersten nachfolgenden Chemotherapie

Anhang 4-G 2.12.1: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Onset of First Chemotherapy - Subgroup analysis
Intent to Treat Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=613) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=613) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.9888
A5481008 - Paloma-2	315/ 444 (70.9)	38.1 (34.1, 42.2)	176/ 222 (79.3)	29.8 (24.7, 34.8)	0.73 (0.61, 0.88)	0.0008	
A5481027 - Paloma-4	105/ 169 (62.1)	31.0 (24.6, 39.9)	125/ 171 (73.1)	22.4 (18.0, 26.8)	0.74 (0.57, 0.95)	0.0197	
Disease Site [Stratification]							0.8068
Visceral	224/ 311 (72.0)	31.6 (25.6, 38.2)	163/ 207 (78.7)	21.5 (17.5, 25.8)	0.75 (0.61, 0.92)	0.0052	
Non-Visceral	196/ 302 (64.9)	39.7 (35.5, 49.9)	138/ 186 (74.2)	29.9 (25.8, 36.1)	0.72 (0.58, 0.90)	0.0035	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.0796
De Novo Metastatic	127/ 182 (69.8)	37.1 (32.6, 41.0)	72/ 106 (67.9)	34.8 (26.8, 55.1)	0.92 (0.69, 1.23)	0.5887	
<= 12 Months	114/ 144 (79.2)	23.1 (19.6, 30.9)	82/ 98 (83.7)	16.8 (11.8, 21.5)	0.72 (0.54, 0.97)	0.0308	
> 12 Months	179/ 287 (62.4)	44.8 (37.8, 51.0)	147/ 189 (77.8)	27.4 (22.4, 33.2)	0.62 (0.49, 0.77)	<.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.2726
Prior Hormonal Therapy	253/ 355 (71.3)	32.4 (26.4, 38.2)	188/ 231 (81.4)	21.3 (18.1, 26.1)	0.68 (0.56, 0.83)	0.0001	
No Prior Hormonal Therapy	167/ 258 (64.7)	38.6 (35.9, 47.6)	113/ 162 (69.8)	31.4 (25.8, 37.1)	0.80 (0.63, 1.02)	0.0668	
Age							0.6787
<65 years	290/ 418 (69.4)	32.6 (27.9, 37.1)	225/ 288 (78.1)	24.9 (20.7, 28.3)	0.72 (0.61, 0.86)	0.0003	
>=65 years	130/ 195 (66.7)	43.2 (37.8, 56.4)	76/ 105 (72.4)	32.7 (22.6, 38.2)	0.75 (0.56, 1.00)	0.0503	
ECOG Performance Status							0.3268
0	226/ 341 (66.3)	37.9 (32.8, 43.2)	132/ 183 (72.1)	32.7 (26.8, 37.5)	0.81 (0.65, 1.01)	0.0557	
1/2	194/ 272 (71.3)	34.0 (27.6, 40.0)	169/ 210 (80.5)	21.3 (17.5, 25.8)	0.69 (0.56, 0.84)	0.0004	
Bone-only disease at baseline							0.4629
Yes	88/ 129 (68.2)	38.2 (32.4, 49.4)	61/ 79 (77.2)	28.9 (21.3, 36.3)	0.62 (0.44, 0.87)	0.0057	
No	332/ 484 (68.6)	35.9 (30.9, 39.9)	240/ 314 (76.4)	25.6 (21.5, 29.5)	0.76 (0.64, 0.90)	0.0012	
Number of disease sites							0.8236
1	125/ 190 (65.8)	37.9 (32.3, 46.8)	84/ 116 (72.4)	30.0 (23.6, 37.5)	0.75 (0.57, 1.00)	0.0472	
2	97/ 152 (63.8)	45.7 (34.0, 60.6)	62/ 90 (68.9)	28.3 (20.5, 36.2)	0.71 (0.51, 0.99)	0.0399	
>=3	198/ 271 (73.1)	32.3 (27.2, 37.1)	155/ 187 (82.9)	22.6 (17.7, 26.8)	0.75 (0.60, 0.92)	0.0066	
Measureable Disease							0.6183
Yes	330/ 483 (68.3)	35.9 (30.9, 39.2)	239/ 313 (76.4)	24.9 (21.0, 29.5)	0.75 (0.63, 0.89)	0.0009	
No	90/ 130 (69.2)	38.2 (32.4, 50.9)	62/ 80 (77.5)	28.9 (21.5, 36.3)	0.65 (0.46, 0.90)	0.0105	
Prior Chemotherapy							0.6246
Yes	236/ 339 (69.6)	30.9 (25.8, 37.5)	190/ 238 (79.8)	23.0 (19.1, 26.8)	0.72 (0.59, 0.87)	0.0009	
No	184/ 274 (67.2)	40.1 (36.6, 48.8)	111/ 155 (71.6)	31.3 (25.7, 36.3)	0.75 (0.59, 0.95)	0.0187	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5899
Aromatase-Inhibitor	77/ 113 (68.1)	37.5 (28.7, 49.9)	53/ 65 (81.5)	24.9 (15.6, 36.3)	0.64 (0.45, 0.91)	0.0119	
Anti-estrogen	172/ 235 (73.2)	30.4 (24.7, 36.9)	131/ 164 (79.9)	21.5 (17.0, 27.9)	0.75 (0.59, 0.95)	0.0160	
Other	3/ 4 (75.0)	57.0 (19.7, NE)	5/ 6 (83.3)	20.1 (15.1, 36.1)	0.33 (0.06, 1.74)	0.1721	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 2.13: Subgruppenergebnisse Symptomatik anhand der EQ-5D VAS

Anhang 4-G 2.13.1: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D VAS – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for EQ-5D VAS - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=603) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
EQ-5D VAS	Study													0.0257
	A5481008 - Paloma-2	432	71.3 (21.16)	431	1.99 (0.63)	216	72.3 (19.83)	216	2.40 (0.92)	-0.40 (-2.59, 1.79)	0.7187	-0.03 (-0.19, 0.13)	0.7162	
	A5481027 - Paloma-4	166	80.2 (15.26)	166	4.42 (0.88)	171	79.7 (16.98)	171	1.06 (0.90)	3.36 (0.88, 5.83)	0.0078	0.29 (0.07, 0.50)	0.0084	
	Disease Site [Stratification]													0.4325
	Visceral	308	73.3 (19.63)	308	4.22 (0.75)	204	77.2 (18.71)	204	2.79 (0.92)	1.43 (-0.89, 3.75)	0.2261	0.11 (-0.07, 0.29)	0.2298	
	Non-Visceral	290	74.3 (20.58)	289	2.47 (0.77)	183	73.9 (19.14)	183	2.37 (0.96)	0.10 (-2.26, 2.47)	0.9315	0.01 (-0.18, 0.19)	0.9330	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.5369
	De Novo Metastatic	178	74.0 (20.97)	178	5.46 (0.92)	104	74.7 (18.25)	104	5.11 (1.13)	0.35 (-2.34, 3.03)	0.7991	0.03 (-0.21, 0.27)	0.8142	
	<= 12 Months	142	76.1 (17.88)	142	1.40 (1.13)	98	75.7 (19.67)	98	-1.24 (1.42)	2.64 (-0.93, 6.22)	0.1475	0.19 (-0.07, 0.45)	0.1444	
	> 12 Months	278	72.5 (20.54)	277	3.25 (0.83)	185	76.1 (19.05)	185	2.89 (1.00)	0.36 (-2.17, 2.89)	0.7807	0.03 (-0.16, 0.21)	0.7832	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.8435
	Prior Hormonal Therapy	346	72.8 (20.27)	345	2.26 (0.77)	228	75.0 (20.19)	228	1.49 (0.95)	0.77 (-1.62, 3.16)	0.5265	0.05 (-0.11, 0.22)	0.5297	
	No Prior Hormonal Therapy	252	75.1 (19.80)	252	4.87 (0.75)	159	76.4 (17.08)	159	3.77 (0.91)	1.10 (-1.17, 3.38)	0.3416	0.09 (-0.10, 0.29)	0.3539	
	Age													0.0842
	<65 years	409	75.8 (19.28)	409	3.50 (0.62)	285	76.9 (18.05)	285	1.59 (0.76)	1.91 (-0.02, 3.84)	0.0520	0.15 (-0.00, 0.30)	0.0512	
	>=65 years	189	69.6 (21.17)	188	3.00 (1.34)	102	71.9 (20.96)	102	4.50 (1.47)	-1.50 (-4.86, 1.86)	0.3813	-0.09 (-0.33, 0.15)	0.4811	
	ECOG Performance Status													0.9580
	0	329	75.1 (21.22)	328	2.49 (0.75)	181	77.5 (18.09)	181	1.58 (0.96)	0.90 (-1.47, 3.28)	0.4560	0.07 (-0.11, 0.25)	0.4680	
	1/2	269	72.2 (18.53)	269	4.50 (0.79)	206	73.9 (19.59)	206	3.51 (0.92)	0.99 (-1.37, 3.36)	0.4109	0.08 (-0.11, 0.26)	0.4149	
	Bone-only disease at baseline													0.4091
	Yes	123	75.4 (18.74)	123	2.08 (1.25)	76	71.8 (22.78)	76	2.68 (1.52)	-0.60 (-4.38, 3.18)	0.7549	-0.04 (-0.33, 0.24)	0.7628	
	No	475	73.4 (20.42)	474	3.70 (0.61)	311	76.5 (17.83)	311	2.53 (0.74)	1.17 (-0.69, 3.03)	0.2168	0.09 (-0.05, 0.23)	0.2219	
	Number of disease sites													0.9260
	1	182	75.9 (18.82)	181	1.39 (0.99)	113	75.8 (21.06)	113	1.00 (1.23)	0.39 (-2.68, 3.47)	0.8025	0.03 (-0.21, 0.26)	0.8055	
	2	150	73.1 (19.90)	150	3.23 (1.17)	90	74.5 (18.25)	90	2.53 (1.48)	0.70 (-2.96, 4.36)	0.7082	0.05 (-0.21, 0.31)	0.7140	
	>=3	266	72.8 (20.98)	266	4.64 (0.76)	184	76.0 (18.01)	184	3.50 (0.91)	1.14 (-1.16, 3.44)	0.3304	0.09 (-0.10, 0.28)	0.3362	
	Measureable Disease													0.6120
	Yes	474	73.7 (20.31)	473	3.50 (0.60)	310	76.6 (17.78)	310	2.44 (0.74)	1.06 (-0.80, 2.92)	0.2623	0.08 (-0.06, 0.22)	0.2668	
	No	124	74.3 (19.31)	124	2.86 (1.28)	77	71.6 (22.81)	77	2.89 (1.54)	-0.03 (-3.84, 3.77)	0.9867	-0.00 (-0.29, 0.28)	0.9873	
	Prior Chemotherapy													0.8203
	Yes	330	73.9 (19.73)	329	1.42 (0.74)	236	77.2 (18.46)	236	0.63 (0.89)	0.79 (-1.49, 3.07)	0.4964	0.06 (-0.11, 0.23)	0.4941	
	No	268	73.7 (20.56)	268	6.31 (0.83)	151	73.1 (19.52)	151	5.14 (1.02)	1.17 (-1.22, 3.56)	0.3357	0.09 (-0.11, 0.29)	0.3827	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.2231
	Aromatase-Inhibitor	109	72.2 (19.45)	108	0.43 (1.46)	64	73.5 (23.38)	64	2.94 (1.83)	-2.50 (-6.88, 1.87)	0.2617	-0.17 (-0.48, 0.14)	0.2918	
	Anti-estrogen	230	73.0 (20.90)	230	2.97 (0.92)	162	75.9 (18.76)	162	0.95 (1.11)	2.02 (-0.82, 4.86)	0.1638	0.14 (-0.06, 0.35)	0.1616	
	Other	4	76.5 (11.21)	4	-1.23 (5.17)	6	79.5 (15.15)	6	0.44 (4.74)	-1.67 (-15.67, 12.32)	0.8123	-0.14 (-1.40, 1.13)	0.8338	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=603) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=603) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.2150
A5481008 - Paloma-2	167/ 437 (38.2)	NE (35.2, NE)	76/ 218 (34.9)	38.6 (24.4, NE)	0.97 (0.74, 1.27)	0.8177	
A5481027 - Paloma-4	41/ 166 (24.7)	NE (NE, NE)	53/ 171 (31.0)	NE (35.3, NE)	0.71 (0.47, 1.06)	0.0961	
Disease Site [Stratification]							0.8711
Visceral	98/ 309 (31.7)	NE (NE, NE)	62/ 204 (30.4)	NE (35.3, NE)	0.89 (0.65, 1.23)	0.4918	
Non-Visceral	110/ 294 (37.4)	NE (35.2, NE)	67/ 185 (36.2)	35.6 (23.9, NE)	0.87 (0.64, 1.19)	0.3812	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2053
De Novo Metastatic	58/ 180 (32.2)	NE (NE, NE)	26/ 104 (25.0)	NE (37.2, NE)	1.16 (0.73, 1.85)	0.5353	
<= 12 Months	48/ 143 (33.6)	NE (39.0, NE)	38/ 98 (38.8)	17.0 (11.5, NE)	0.71 (0.46, 1.10)	0.1306	
> 12 Months	102/ 280 (36.4)	NE (37.0, NE)	65/ 187 (34.8)	NE (24.4, NE)	0.85 (0.62, 1.17)	0.3136	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4347
Prior Hormonal Therapy	126/ 349 (36.1)	NE (39.0, NE)	84/ 230 (36.5)	35.6 (16.7, NE)	0.83 (0.62, 1.09)	0.1831	
No Prior Hormonal Therapy	82/ 254 (32.3)	NE (NE, NE)	45/ 159 (28.3)	NE (37.2, NE)	0.98 (0.68, 1.42)	0.9156	
Age							0.1134
<65 years	130/ 411 (31.6)	NE (NE, NE)	96/ 285 (33.7)	38.6 (35.3, NE)	0.78 (0.60, 1.02)	0.0720	
>=65 years	78/ 192 (40.6)	37.0 (18.4, NE)	33/ 104 (31.7)	NE (24.1, NE)	1.13 (0.74, 1.71)	0.5763	
ECOG Performance Status							0.2969
0	117/ 334 (35.0)	NE (NE, NE)	71/ 182 (39.0)	37.2 (16.7, NE)	0.78 (0.58, 1.05)	0.1062	
1/2	91/ 269 (33.8)	NE (NE, NE)	58/ 207 (28.0)	NE (31.3, NE)	1.01 (0.73, 1.41)	0.9250	
Bone-only disease at baseline							0.3786
Yes	52/ 125 (41.6)	37.0 (28.6, NE)	26/ 78 (33.3)	NE (13.9, NE)	1.00 (0.62, 1.62)	0.9944	
No	156/ 478 (32.6)	NE (NE, NE)	103/ 311 (33.1)	NE (35.3, NE)	0.85 (0.66, 1.09)	0.2019	
Number of disease sites							0.5967
1	73/ 184 (39.7)	39.0 (29.6, NE)	39/ 115 (33.9)	NE (23.9, NE)	0.99 (0.67, 1.47)	0.9467	
2	59/ 151 (39.1)	NE (20.5, NE)	37/ 90 (41.1)	35.3 (14.5, NE)	0.86 (0.57, 1.31)	0.4923	
>=3	76/ 268 (28.4)	NE (NE, NE)	53/ 184 (28.8)	NE (37.2, NE)	0.82 (0.57, 1.17)	0.2764	
Measureable Disease							0.3098
Yes	155/ 477 (32.5)	NE (NE, NE)	103/ 310 (33.2)	NE (31.3, NE)	0.84 (0.65, 1.08)	0.1827	
No	53/ 126 (42.1)	39.0 (28.6, NE)	26/ 79 (32.9)	NE (16.6, NE)	1.03 (0.64, 1.66)	0.9230	
Prior Chemotherapy							0.7030
Yes	121/ 332 (36.4)	NE (35.2, NE)	86/ 237 (36.3)	NE (23.9, NE)	0.86 (0.65, 1.13)	0.2795	
No	87/ 271 (32.1)	NE (NE, NE)	43/ 152 (28.3)	NE (35.6, NE)	0.94 (0.65, 1.36)	0.7404	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5298
Aromatase-Inhibitor	44/ 111 (39.6)	NE (18.4, NE)	24/ 65 (36.9)	24.4 (9.4, NE)	0.89 (0.54, 1.48)	0.6646	
Anti-estrogen	77/ 231 (33.3)	NE (39.0, NE)	58/ 163 (35.6)	35.6 (16.7, NE)	0.79 (0.56, 1.12)	0.1865	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (1.0, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (1.0, NE)	4.22 (0.37, 47.51)	0.2254	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to EQ-5D VAS Deterioration >=10 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=603) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=603) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.9886
A5481008 - Paloma-2	227/ 437 (51.9)	13.2 (9.9, 24.2)	109/ 218 (50.0)	11.7 (7.4, 27.5)	0.96 (0.76, 1.20)	0.7083	
A5481027 - Paloma-4	82/ 166 (49.4)	22.7 (9.9, NE)	78/ 171 (45.6)	20.5 (9.5, NE)	0.95 (0.69, 1.29)	0.7670	
Disease Site [Stratification]							0.4296
Visceral	149/ 309 (48.2)	15.3 (9.9, NE)	95/ 204 (46.6)	18.9 (5.6, NE)	0.91 (0.70, 1.18)	0.4942	
Non-Visceral	160/ 294 (54.4)	17.4 (9.9, 27.9)	92/ 185 (49.7)	16.6 (9.2, 35.6)	0.99 (0.76, 1.29)	0.9649	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.3646
De Novo Metastatic	88/ 180 (48.9)	18.4 (9.2, NE)	43/ 104 (41.3)	25.8 (9.2, NE)	1.16 (0.80, 1.68)	0.4351	
<= 12 Months	84/ 143 (58.7)	9.9 (5.7, 20.3)	56/ 98 (57.1)	5.6 (3.7, 13.9)	0.87 (0.62, 1.23)	0.4608	
> 12 Months	137/ 280 (48.9)	18.7 (11.3, NE)	88/ 187 (47.1)	18.9 (8.3, NE)	0.88 (0.67, 1.16)	0.3879	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.2479
Prior Hormonal Therapy	186/ 349 (53.3)	11.3 (7.4, 23.9)	121/ 230 (52.6)	8.3 (5.6, 17.5)	0.90 (0.71, 1.13)	0.3754	
No Prior Hormonal Therapy	123/ 254 (48.4)	22.7 (13.2, NE)	66/ 159 (41.5)	27.5 (17.0, NE)	1.07 (0.79, 1.45)	0.6715	
Age							0.3647
<65 years	208/ 411 (50.6)	17.4 (11.3, 29.6)	139/ 285 (48.8)	17.0 (8.3, 35.6)	0.91 (0.73, 1.13)	0.3927	
>=65 years	101/ 192 (52.6)	12.9 (6.2, 25.3)	48/ 104 (46.2)	18.9 (7.4, NE)	1.04 (0.73, 1.48)	0.8167	
ECOG Performance Status							0.5737
0	175/ 334 (52.4)	15.7 (9.9, 27.9)	96/ 182 (52.7)	12.9 (5.6, 25.8)	0.90 (0.69, 1.16)	0.4208	
1/2	134/ 269 (49.8)	15.8 (9.2, 32.7)	91/ 207 (44.0)	20.5 (9.4, NE)	1.01 (0.77, 1.32)	0.9246	
Bone-only disease at baseline							0.3343
Yes	74/ 125 (59.2)	18.4 (5.6, 28.6)	37/ 78 (47.4)	17.5 (5.5, NE)	1.03 (0.69, 1.54)	0.8681	
No	235/ 478 (49.2)	15.7 (11.3, 34.8)	150/ 311 (48.2)	16.6 (8.2, 35.6)	0.93 (0.75, 1.14)	0.4829	
Number of disease sites							0.4609
1	108/ 184 (58.7)	11.5 (5.7, 26.1)	59/ 115 (51.3)	13.9 (5.5, 27.5)	1.02 (0.74, 1.41)	0.8954	
2	79/ 151 (52.3)	11.3 (6.2, NE)	51/ 90 (56.7)	8.5 (3.7, 17.0)	0.83 (0.58, 1.19)	0.3247	
>=3	122/ 268 (45.5)	24.7 (13.4, NE)	77/ 184 (41.8)	37.0 (10.3, NE)	0.98 (0.73, 1.30)	0.8985	
Measureable Disease							0.3897
Yes	235/ 477 (49.3)	15.3 (11.1, 34.8)	149/ 310 (48.1)	17.0 (8.2, 37.0)	0.93 (0.76, 1.15)	0.5238	
No	74/ 126 (58.7)	18.4 (5.7, 28.6)	38/ 79 (48.1)	17.5 (5.5, NE)	1.00 (0.67, 1.50)	0.9747	
Prior Chemotherapy							0.3971
Yes	174/ 332 (52.4)	12.9 (8.3, 23.9)	121/ 237 (51.1)	11.7 (5.6, 25.2)	0.92 (0.72, 1.16)	0.4922	
No	135/ 271 (49.8)	22.8 (12.8, 37.6)	66/ 152 (43.4)	25.8 (9.2, NE)	1.02 (0.76, 1.38)	0.8842	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3887
Aromatase-Inhibitor	59/ 111 (53.2)	7.4 (3.7, NE)	34/ 65 (52.3)	11.7 (3.6, 25.2)	0.90 (0.59, 1.37)	0.6366	
Anti-estrogen	121/ 231 (52.4)	13.0 (8.3, 27.9)	84/ 163 (51.5)	10.3 (5.6, 35.6)	0.91 (0.68, 1.21)	0.5420	
Other	3/ 4 (75.0)	1.0 (1.0, NE)	3/ 6 (50.0)	NE (1.0, NE)	2.77 (0.54, 14.17)	0.2196	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 2.14: Subgruppenergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

Anhang 4-G 2.14.1: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-B Total Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
FACT-B Total Score	Study													0.6148
	A5481008 - Paloma-2	431	101.5 (19.12)	431	-0.85 (0.72)	215	103.2 (18.66)	215	-0.23 (1.05)	-0.61 (-3.11, 1.88)	0.6288	-0.04 (-0.20, 0.12)	0.6263	
	A5481027 - Paloma-4	166	107.0 (19.53)	166	-1.51 (1.23)	171	106.7 (17.92)	171	-1.99 (1.26)	0.48 (-2.97, 3.92)	0.7862	0.03 (-0.18, 0.24)	0.7869	
	Disease Site [Stratification]													0.4000
	Visceral	306	101.4 (19.41)	306	-0.86 (0.88)	203	105.3 (17.47)	203	0.21 (1.08)	-1.07 (-3.80, 1.67)	0.4438	-0.07 (-0.25, 0.11)	0.4459	
	Non-Visceral	291	104.8 (19.20)	291	-0.84 (0.94)	183	104.2 (19.40)	183	-1.49 (1.18)	0.65 (-2.27, 3.56)	0.6632	0.04 (-0.14, 0.23)	0.6682	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.5271
	De Novo Metastatic	174	105.3 (17.82)	174	0.45 (1.14)	104	108.5 (16.85)	104	2.27 (1.40)	-1.81 (-5.21, 1.58)	0.2942	-0.12 (-0.37, 0.12)	0.3231	
	<= 12 Months	143	101.5 (20.19)	143	-2.12 (1.31)	97	101.4 (19.86)	97	-3.09 (1.67)	0.97 (-3.20, 5.14)	0.6497	0.06 (-0.20, 0.32)	0.6470	
	> 12 Months	280	102.5 (19.81)	280	-1.06 (0.98)	185	104.5 (18.15)	185	-1.37 (1.20)	0.32 (-2.70, 3.33)	0.8369	0.02 (-0.17, 0.21)	0.8383	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.5639
	Prior Hormonal Therapy	350	101.2 (20.14)	350	-1.56 (0.84)	226	102.8 (19.24)	226	-1.96 (1.06)	0.40 (-2.25, 3.04)	0.7692	0.02 (-0.14, 0.19)	0.7701	
	No Prior Hormonal Therapy	247	105.7 (17.94)	247	-0.05 (1.00)	160	107.5 (16.80)	160	0.74 (1.22)	-0.79 (-3.85, 2.26)	0.6106	-0.05 (-0.25, 0.15)	0.6170	
	Age													0.1820
	<65 years	409	103.7 (19.70)	409	-0.79 (0.79)	284	104.5 (18.17)	284	-1.52 (0.97)	0.73 (-1.73, 3.20)	0.5596	0.05 (-0.11, 0.20)	0.5579	
	>=65 years	188	101.6 (18.60)	188	-1.00 (1.32)	102	105.4 (19.09)	102	1.16 (1.51)	-2.16 (-5.64, 1.31)	0.2216	-0.13 (-0.37, 0.12)	0.3064	
	ECOG Performance Status													0.1502
	0	332	105.5 (18.78)	332	-2.11 (0.90)	179	107.8 (17.39)	179	-3.71 (1.19)	1.60 (-1.32, 4.52)	0.2837	0.10 (-0.08, 0.28)	0.2922	
	1/2	265	100.0 (19.71)	265	0.57 (0.91)	207	102.1 (18.87)	207	1.90 (1.06)	-1.33 (-4.04, 1.39)	0.3373	-0.09 (-0.27, 0.09)	0.3408	
	Bone-only disease at baseline													0.7478
	Yes	127	104.2 (19.33)	127	-1.46 (1.40)	76	102.5 (20.27)	76	-2.02 (1.79)	0.57 (-3.81, 4.94)	0.7999	0.04 (-0.25, 0.32)	0.8047	
	No	470	102.7 (19.39)	470	-0.67 (0.72)	310	105.3 (17.90)	310	-0.43 (0.89)	-0.24 (-2.48, 2.00)	0.8334	-0.02 (-0.16, 0.13)	0.8347	
	Number of disease sites													0.4371
	1	185	105.6 (19.44)	185	-2.89 (1.16)	112	104.4 (19.70)	112	-1.76 (1.49)	-1.13 (-4.81, 2.54)	0.5458	-0.07 (-0.31, 0.16)	0.5498	
	2	149	101.9 (18.79)	149	0.04 (1.27)	90	103.7 (18.40)	90	-2.08 (1.58)	2.12 (-1.80, 6.04)	0.2888	0.14 (-0.12, 0.40)	0.3015	
	>=3	263	101.9 (19.54)	263	-0.03 (0.96)	184	105.5 (17.62)	184	0.59 (1.16)	-0.62 (-3.55, 2.32)	0.6807	-0.04 (-0.23, 0.15)	0.6824	
	Measureable Disease													0.9994
	Yes	469	102.8 (19.37)	469	-0.71 (0.73)	309	105.4 (17.96)	309	-0.59 (0.89)	-0.12 (-2.37, 2.13)	0.9160	-0.01 (-0.15, 0.14)	0.9165	
	No	128	103.8 (19.41)	128	-1.49 (1.43)	77	102.4 (19.98)	77	-1.37 (1.79)	-0.12 (-4.48, 4.25)	0.9573	-0.01 (-0.29, 0.28)	0.9589	
	Prior Chemotherapy													0.9339
	Yes	331	101.5 (19.90)	331	-2.37 (0.87)	234	104.5 (18.20)	234	-2.12 (1.06)	-0.25 (-2.95, 2.45)	0.8557	-0.02 (-0.18, 0.15)	0.8550	
	No	266	104.9 (18.55)	266	0.78 (1.00)	152	105.2 (18.74)	152	0.86 (1.25)	-0.08 (-3.05, 2.89)	0.9574	-0.01 (-0.20, 0.19)	0.9606	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.3520
	Aromatase-Inhibitor	112	101.6 (21.31)	112	-2.08 (1.67)	64	105.9 (19.53)	64	-5.19 (2.18)	3.11 (-2.09, 8.31)	0.2414	0.18 (-0.13, 0.48)	0.2620	
	Anti-estrogen	231	100.9 (19.77)	231	-1.44 (0.99)	160	101.6 (19.21)	160	-0.59 (1.23)	-0.85 (-3.95, 2.26)	0.5931	-0.06 (-0.26, 0.15)	0.5906	
	Other	4	105.0 (14.48)	4	4.17 (8.67)	6	113.4 (11.49)	6	-3.90 (7.74)	8.07 (-15.14, 31.28)	0.4911	0.40 (-0.89, 1.68)	0.5452	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=7 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.5871
A5481008 - Paloma-2	273/ 439 (62.2)	7.6 (5.6, 11.0)	121/ 218 (55.5)	9.2 (5.6, 12.9)	1.05 (0.85, 1.30)	0.6223	
A5481027 - Paloma-4	116/ 166 (69.9)	5.8 (3.7, 9.2)	99/ 171 (57.9)	7.6 (5.6, 12.9)	1.15 (0.88, 1.50)	0.2872	
Disease Site [Stratification]							0.6448
Visceral	193/ 310 (62.3)	7.9 (5.6, 11.4)	110/ 203 (54.2)	8.7 (5.6, 11.3)	1.06 (0.84, 1.35)	0.5668	
Non-Visceral	196/ 295 (66.4)	5.7 (3.9, 9.3)	110/ 186 (59.1)	9.2 (5.6, 16.6)	1.13 (0.90, 1.44)	0.2792	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8256
De Novo Metastatic	109/ 179 (60.9)	7.4 (4.1, 9.4)	58/ 104 (55.8)	9.4 (5.6, 24.3)	1.16 (0.84, 1.60)	0.3533	
<= 12 Months	94/ 143 (65.7)	5.6 (3.7, 11.3)	57/ 97 (58.8)	5.6 (1.9, 11.2)	1.01 (0.72, 1.41)	0.9055	
> 12 Months	186/ 283 (65.7)	7.6 (5.6, 11.6)	105/ 188 (55.9)	8.8 (5.7, 12.9)	1.08 (0.85, 1.38)	0.5187	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9044
Prior Hormonal Therapy	233/ 352 (66.2)	6.0 (3.9, 8.1)	132/ 229 (57.6)	7.5 (5.6, 10.3)	1.07 (0.86, 1.33)	0.4993	
No Prior Hormonal Therapy	156/ 253 (61.7)	8.3 (5.6, 16.6)	88/ 160 (55.0)	12.9 (5.6, 24.3)	1.11 (0.85, 1.45)	0.4021	
Age							0.3280
<65 years	264/ 412 (64.1)	7.4 (5.5, 11.0)	165/ 284 (58.1)	8.7 (5.6, 12.0)	1.03 (0.85, 1.25)	0.7186	
>=65 years	125/ 193 (64.8)	7.3 (4.8, 9.4)	55/ 105 (52.4)	9.3 (5.6, NE)	1.24 (0.89, 1.72)	0.1886	
ECOG Performance Status							0.3836
0	230/ 336 (68.5)	6.0 (3.9, 7.8)	119/ 181 (65.7)	5.6 (3.7, 7.6)	0.99 (0.79, 1.24)	0.9785	
1/2	159/ 269 (59.1)	9.2 (5.6, 12.9)	101/ 208 (48.6)	12.9 (8.8, 25.8)	1.17 (0.91, 1.50)	0.2296	
Bone-only disease at baseline							0.9753
Yes	85/ 127 (66.9)	6.9 (3.7, 11.6)	47/ 79 (59.5)	7.4 (2.9, 20.8)	1.05 (0.73, 1.51)	0.7514	
No	304/ 478 (63.6)	7.4 (5.6, 9.3)	173/ 310 (55.8)	9.2 (5.7, 12.0)	1.11 (0.92, 1.34)	0.2676	
Number of disease sites							0.6606
1	130/ 187 (69.5)	6.2 (3.7, 10.5)	65/ 115 (56.5)	7.4 (3.7, 20.8)	1.15 (0.85, 1.56)	0.3234	
2	92/ 151 (60.9)	7.4 (3.8, 12.9)	53/ 90 (58.9)	7.4 (3.7, 16.5)	0.98 (0.69, 1.39)	0.8998	
>=3	167/ 267 (62.5)	7.6 (5.5, 10.6)	102/ 184 (55.4)	9.3 (7.4, 12.9)	1.12 (0.87, 1.44)	0.3458	
Measureable Disease							0.5827
Yes	303/ 477 (63.5)	7.4 (5.6, 9.3)	175/ 309 (56.6)	8.8 (5.6, 11.2)	1.08 (0.89, 1.30)	0.4009	
No	86/ 128 (67.2)	6.9 (3.7, 11.6)	45/ 80 (56.3)	9.2 (3.7, 25.4)	1.15 (0.80, 1.66)	0.4379	
Prior Chemotherapy							0.5114
Yes	231/ 334 (69.2)	5.8 (3.8, 9.2)	136/ 236 (57.6)	7.4 (5.1, 11.2)	1.12 (0.90, 1.39)	0.2808	
No	158/ 271 (58.3)	8.1 (5.6, 18.4)	84/ 153 (54.9)	9.3 (7.4, 20.3)	1.05 (0.80, 1.37)	0.6948	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4592
Aromatase-Inhibitor	74/ 112 (66.1)	7.4 (4.8, 11.6)	38/ 65 (58.5)	5.1 (1.9, 25.8)	0.94 (0.63, 1.39)	0.7812	
Anti-estrogen	155/ 233 (66.5)	5.6 (3.7, 9.8)	90/ 162 (55.6)	7.6 (5.6, 12.9)	1.19 (0.92, 1.56)	0.1825	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (1.0, NE)	4/ 6 (66.7)	4.9 (1.0, NE)	0.67 (0.12, 3.69)	0.6423	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-B Total Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.6408
A5481008 - Paloma-2	102/ 439 (23.2)	NE (NE, NE)	48/ 218 (22.0)	NE (39.1, NE)	0.88 (0.62, 1.24)	0.4551	
A5481027 - Paloma-4	51/ 166 (30.7)	NE (41.3, NE)	45/ 171 (26.3)	NE (38.7, NE)	1.00 (0.67, 1.50)	0.9828	
Disease Site [Stratification]							0.4354
Visceral	73/ 310 (23.5)	NE (NE, NE)	42/ 203 (20.7)	NE (NE, NE)	1.02 (0.69, 1.50)	0.9336	
Non-Visceral	80/ 295 (27.1)	NE (47.6, NE)	51/ 186 (27.4)	NE (35.3, NE)	0.85 (0.59, 1.22)	0.3735	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.5518
De Novo Metastatic	43/ 179 (24.0)	NE (47.6, NE)	20/ 104 (19.2)	NE (35.3, NE)	1.13 (0.66, 1.93)	0.6493	
<= 12 Months	41/ 143 (28.7)	41.3 (29.6, NE)	24/ 97 (24.7)	38.7 (33.2, NE)	0.99 (0.59, 1.66)	0.9675	
> 12 Months	69/ 283 (24.4)	NE (NE, NE)	49/ 188 (26.1)	NE (39.1, NE)	0.77 (0.53, 1.12)	0.1716	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6312
Prior Hormonal Therapy	88/ 352 (25.0)	NE (NE, NE)	56/ 229 (24.5)	NE (39.1, NE)	0.87 (0.62, 1.23)	0.4276	
No Prior Hormonal Therapy	65/ 253 (25.7)	NE (47.6, NE)	37/ 160 (23.1)	NE (NE, NE)	1.01 (0.67, 1.52)	0.9808	
Age							0.4192
<65 years	105/ 412 (25.5)	NE (NE, NE)	71/ 284 (25.0)	NE (38.7, NE)	0.87 (0.64, 1.18)	0.3571	
>=65 years	48/ 193 (24.9)	NE (NE, NE)	22/ 105 (21.0)	NE (39.1, NE)	1.07 (0.63, 1.81)	0.8077	
ECOG Performance Status							0.9142
0	96/ 336 (28.6)	NE (41.3, NE)	52/ 181 (28.7)	NE (38.7, NE)	0.93 (0.66, 1.32)	0.7071	
1/2	57/ 269 (21.2)	NE (NE, NE)	41/ 208 (19.7)	NE (NE, NE)	0.90 (0.60, 1.35)	0.6126	
Bone-only disease at baseline							0.9252
Yes	39/ 127 (30.7)	NE (NE, NE)	22/ 79 (27.8)	NE (25.4, NE)	0.87 (0.51, 1.49)	0.6132	
No	114/ 478 (23.8)	NE (NE, NE)	71/ 310 (22.9)	NE (NE, NE)	0.94 (0.70, 1.27)	0.6910	
Number of disease sites							0.7563
1	55/ 187 (29.4)	NE (41.3, NE)	33/ 115 (28.7)	NE (27.7, NE)	0.87 (0.56, 1.35)	0.5244	
2	39/ 151 (25.8)	47.6 (47.6, NE)	25/ 90 (27.8)	NE (39.1, NE)	0.86 (0.51, 1.44)	0.5584	
>=3	59/ 267 (22.1)	NE (NE, NE)	35/ 184 (19.0)	NE (NE, NE)	1.03 (0.68, 1.58)	0.8810	
Measureable Disease							0.9634
Yes	114/ 477 (23.9)	NE (NE, NE)	71/ 309 (23.0)	NE (NE, NE)	0.93 (0.69, 1.26)	0.6562	
No	39/ 128 (30.5)	NE (NE, NE)	22/ 80 (27.5)	NE (25.4, NE)	0.91 (0.53, 1.56)	0.7348	
Prior Chemotherapy							0.0750
Yes	85/ 334 (25.4)	NE (NE, NE)	66/ 236 (28.0)	NE (38.7, NE)	0.79 (0.57, 1.09)	0.1524	
No	68/ 271 (25.1)	NE (47.6, NE)	27/ 153 (17.6)	NE (NE, NE)	1.25 (0.80, 1.96)	0.3324	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6671
Aromatase-Inhibitor	27/ 112 (24.1)	NE (NE, NE)	18/ 65 (27.7)	NE (24.4, NE)	0.70 (0.38, 1.28)	0.2432	
Anti-estrogen	61/ 233 (26.2)	NE (NE, NE)	37/ 162 (22.8)	NE (38.7, NE)	1.02 (0.67, 1.55)	0.9422	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (5.6, NE)	NE		

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for FACT-G Total Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
FACT-G Total Score	Study													0.4592
	A5481008 - Paloma-2	430	77.7 (15.46)	430	-1.02 (0.59)	214	79.1 (15.43)	214	-0.93 (0.86)	-0.09 (-2.13, 1.95)	0.9282	-0.01 (-0.17, 0.16)	0.9277	
	A5481027 - Paloma-4	166	82.7 (16.24)	166	-1.42 (1.03)	171	83.0 (14.77)	171	-2.67 (1.05)	1.24 (-1.65, 4.13)	0.3995	0.09 (-0.12, 0.31)	0.4011	
	Disease Site [Stratification]													0.2788
	Visceral	305	78.0 (16.00)	305	-1.08 (0.72)	202	81.2 (14.64)	202	-0.62 (0.88)	-0.46 (-2.69, 1.77)	0.6872	-0.04 (-0.21, 0.14)	0.6885	
	Non-Visceral	291	80.2 (15.59)	291	-0.75 (0.78)	183	80.4 (15.92)	183	-2.11 (0.97)	1.36 (-1.06, 3.77)	0.2702	0.10 (-0.08, 0.29)	0.2787	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.2747
	De Novo Metastatic	174	80.4 (14.76)	174	0.00 (0.95)	104	83.0 (14.34)	104	1.38 (1.17)	-1.37 (-4.18, 1.44)	0.3380	-0.11 (-0.35, 0.13)	0.3678	
	<= 12 Months	143	77.6 (16.62)	143	-1.54 (1.06)	96	78.5 (16.55)	96	-3.63 (1.35)	2.09 (-1.28, 5.46)	0.2233	0.16 (-0.10, 0.42)	0.2199	
	> 12 Months	279	79.0 (16.03)	279	-1.32 (0.82)	185	80.8 (14.94)	185	-2.09 (1.00)	0.77 (-1.75, 3.30)	0.5473	0.06 (-0.13, 0.24)	0.5508	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.4459
	Prior Hormonal Therapy	350	77.8 (16.31)	350	-1.56 (0.69)	225	79.5 (15.79)	225	-2.62 (0.87)	1.06 (-1.12, 3.23)	0.3413	0.08 (-0.09, 0.25)	0.3434	
	No Prior Hormonal Therapy	246	80.8 (14.97)	246	-0.22 (0.83)	160	82.6 (14.31)	160	0.02 (1.01)	-0.24 (-2.77, 2.29)	0.8515	-0.02 (-0.22, 0.18)	0.8542	
	Age													0.1045
	<65 years	409	79.5 (16.24)	409	-0.76 (0.65)	284	80.9 (14.87)	284	-2.08 (0.79)	1.32 (-0.69, 3.33)	0.1979	0.10 (-0.05, 0.25)	0.1961	
	>=65 years	187	78.0 (14.87)	187	-1.34 (1.10)	101	80.7 (16.35)	101	0.27 (1.26)	-1.61 (-4.51, 1.30)	0.2788	-0.11 (-0.35, 0.13)	0.3637	
	ECOG Performance Status													0.1314
	0	332	81.2 (15.38)	332	-2.03 (0.74)	179	83.6 (14.13)	179	-3.95 (0.98)	1.92 (-0.48, 4.31)	0.1162	0.14 (-0.04, 0.33)	0.1232	
	1/2	264	76.4 (15.99)	264	0.26 (0.76)	206	78.4 (15.79)	206	0.87 (0.88)	-0.61 (-2.87, 1.64)	0.5938	-0.05 (-0.23, 0.13)	0.5963	
	Bone-only disease at baseline													0.5493
	Yes	127	79.5 (15.65)	127	-0.87 (1.16)	76	78.9 (16.53)	76	-2.38 (1.46)	1.51 (-2.09, 5.11)	0.4102	0.12 (-0.17, 0.40)	0.4234	
	No	469	78.9 (15.88)	469	-0.95 (0.60)	309	81.3 (14.91)	309	-1.23 (0.74)	0.28 (-1.58, 2.13)	0.7704	0.02 (-0.12, 0.16)	0.7721	
	Number of disease sites													0.4921
	1	185	81.2 (15.90)	185	-2.14 (0.94)	112	80.6 (16.20)	112	-2.11 (1.20)	-0.03 (-3.00, 2.94)	0.9850	-0.00 (-0.24, 0.23)	0.9852	
	2	147	78.2 (14.90)	147	-0.55 (1.09)	90	80.4 (15.67)	90	-2.80 (1.35)	2.25 (-1.10, 5.60)	0.1875	0.17 (-0.09, 0.43)	0.1993	
	>=3	264	78.0 (16.18)	264	-0.44 (0.80)	183	81.1 (14.49)	183	-0.32 (0.96)	-0.12 (-2.55, 2.32)	0.9259	-0.01 (-0.20, 0.18)	0.9262	
	Measureable Disease													0.7796
	Yes	468	79.0 (15.90)	468	-0.98 (0.60)	308	81.3 (14.89)	308	-1.35 (0.74)	0.37 (-1.49, 2.23)	0.6948	0.03 (-0.12, 0.17)	0.6966	
	No	128	79.2 (15.62)	128	-0.89 (1.17)	77	78.7 (16.54)	77	-1.84 (1.46)	0.95 (-2.63, 4.52)	0.6033	0.07 (-0.21, 0.35)	0.6178	
	Prior Chemotherapy													0.9507
	Yes	331	78.0 (16.25)	331	-2.14 (0.71)	234	81.0 (15.11)	234	-2.64 (0.87)	0.50 (-1.71, 2.71)	0.6567	0.04 (-0.13, 0.21)	0.6550	
	No	265	80.4 (15.20)	265	0.35 (0.84)	151	80.5 (15.51)	151	-0.04 (1.05)	0.40 (-2.07, 2.87)	0.7531	0.03 (-0.17, 0.23)	0.7715	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.5035
	Aromatase-Inhibitor	112	78.4 (16.55)	112	-2.16 (1.40)	64	82.2 (15.51)	64	-5.35 (1.81)	3.18 (-1.15, 7.51)	0.1495	0.22 (-0.09, 0.52)	0.1697	
	Anti-estrogen	231	77.4 (16.35)	231	-1.41 (0.81)	159	78.6 (16.03)	159	-1.67 (1.00)	0.26 (-2.28, 2.80)	0.8435	0.02 (-0.18, 0.22)	0.8424	
	Other	4	82.3 (12.14)	4	2.29 (6.51)	6	87.7 (10.24)	6	-0.97 (5.83)	3.26 (-14.16, 20.67)	0.7107	0.21 (-1.06, 1.48)	0.7426	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=5 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.8667
A5481008 - Paloma-2	286/ 439 (65.1)	5.5 (3.7, 8.1)	133/ 218 (61.0)	5.6 (3.7, 9.3)	0.98 (0.80, 1.21)	0.8961	
A5481027 - Paloma-4	124/ 166 (74.7)	3.8 (2.0, 5.8)	116/ 171 (67.8)	3.7 (1.9, 7.4)	1.01 (0.78, 1.30)	0.9423	
Disease Site [Stratification]							0.7935
Visceral	207/ 310 (66.8)	5.6 (3.7, 8.3)	128/ 203 (63.1)	5.6 (3.7, 7.6)	0.98 (0.78, 1.23)	0.9065	
Non-Visceral	203/ 295 (68.8)	4.6 (3.7, 6.2)	121/ 186 (65.1)	3.8 (2.0, 7.5)	1.01 (0.80, 1.27)	0.9132	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.6438
De Novo Metastatic	119/ 179 (66.5)	5.6 (3.7, 8.8)	63/ 104 (60.6)	7.5 (3.7, 20.3)	1.14 (0.84, 1.56)	0.3829	
<= 12 Months	97/ 143 (67.8)	3.7 (2.7, 8.0)	61/ 97 (62.9)	3.7 (1.9, 7.3)	0.96 (0.69, 1.33)	0.8618	
> 12 Months	194/ 283 (68.6)	5.1 (3.7, 6.2)	125/ 188 (66.5)	3.7 (1.9, 7.5)	0.93 (0.74, 1.17)	0.5198	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9181
Prior Hormonal Therapy	243/ 352 (69.0)	3.8 (3.6, 5.7)	150/ 229 (65.5)	4.0 (2.1, 7.4)	0.96 (0.78, 1.18)	0.7420	
No Prior Hormonal Therapy	167/ 253 (66.0)	5.7 (3.9, 9.2)	99/ 160 (61.9)	5.6 (3.7, 16.7)	1.04 (0.81, 1.33)	0.7563	
Age							0.6826
<65 years	284/ 412 (68.9)	3.9 (3.7, 6.1)	185/ 284 (65.1)	3.7 (2.8, 7.3)	0.97 (0.80, 1.16)	0.7615	
>=65 years	126/ 193 (65.3)	5.6 (3.7, 8.6)	64/ 105 (61.0)	5.7 (3.7, 12.9)	1.09 (0.80, 1.49)	0.5816	
ECOG Performance Status							0.4549
0	240/ 336 (71.4)	3.9 (3.7, 6.1)	128/ 181 (70.7)	3.7 (1.9, 5.5)	0.91 (0.73, 1.13)	0.4846	
1/2	170/ 269 (63.2)	5.6 (3.7, 8.5)	121/ 208 (58.2)	7.5 (3.7, 12.9)	1.05 (0.83, 1.32)	0.7433	
Bone-only disease at baseline							0.7445
Yes	88/ 127 (69.3)	5.6 (3.6, 8.3)	50/ 79 (63.3)	3.7 (1.9, 9.2)	0.99 (0.69, 1.40)	0.9762	
No	322/ 478 (67.4)	4.6 (3.7, 6.5)	199/ 310 (64.2)	5.5 (3.7, 7.5)	1.00 (0.83, 1.19)	0.9914	
Number of disease sites							0.1666
1	134/ 187 (71.7)	3.9 (3.7, 7.3)	72/ 115 (62.6)	3.7 (1.9, 7.5)	1.06 (0.79, 1.41)	0.6777	
2	94/ 151 (62.3)	4.2 (2.9, 14.8)	63/ 90 (70.0)	2.8 (1.8, 5.6)	0.78 (0.56, 1.08)	0.1311	
>=3	182/ 267 (68.2)	5.5 (3.7, 7.9)	114/ 184 (62.0)	7.5 (3.7, 12.0)	1.11 (0.88, 1.41)	0.3655	
Measureable Disease							0.3305
Yes	321/ 477 (67.3)	4.8 (3.7, 7.4)	201/ 309 (65.0)	5.1 (3.7, 7.4)	0.97 (0.81, 1.16)	0.7524	
No	89/ 128 (69.5)	5.1 (3.5, 7.4)	48/ 80 (60.0)	5.5 (2.0, 18.4)	1.09 (0.77, 1.56)	0.5932	
Prior Chemotherapy							0.9860
Yes	238/ 334 (71.3)	3.7 (3.1, 5.6)	155/ 236 (65.7)	3.7 (1.9, 5.6)	0.98 (0.80, 1.20)	0.8585	
No	172/ 271 (63.5)	6.5 (4.2, 9.1)	94/ 153 (61.4)	7.5 (3.7, 13.0)	1.01 (0.79, 1.31)	0.8980	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3220
Aromatase-Inhibitor	76/ 112 (67.9)	4.8 (3.1, 7.9)	45/ 65 (69.2)	2.0 (1.0, 5.6)	0.75 (0.51, 1.09)	0.1391	
Anti-estrogen	163/ 233 (70.0)	3.7 (2.9, 5.8)	103/ 162 (63.6)	5.6 (3.7, 9.2)	1.09 (0.85, 1.40)	0.5207	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (1.0, NE)	3/ 6 (50.0)	NE (1.0, NE)	1.13 (0.19, 6.78)	0.9428	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to FACT-G Total Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.8912
A5481008 - Paloma-2	127/ 439 (28.9)	NE (NE, NE)	59/ 218 (27.1)	NE (35.3, NE)	0.90 (0.66, 1.22)	0.4970	
A5481027 - Paloma-4	59/ 166 (35.5)	NE (29.6, NE)	56/ 171 (32.7)	49.8 (17.5, NE)	0.93 (0.64, 1.34)	0.6859	
Disease Site [Stratification]							0.5174
Visceral	89/ 310 (28.7)	NE (NE, NE)	53/ 203 (26.1)	NE (38.8, NE)	1.01 (0.71, 1.43)	0.9534	
Non-Visceral	97/ 295 (32.9)	47.6 (37.6, NE)	62/ 186 (33.3)	37.5 (27.7, NE)	0.83 (0.60, 1.15)	0.2589	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8196
De Novo Metastatic	53/ 179 (29.6)	NE (47.6, NE)	28/ 104 (26.9)	NE (35.3, NE)	1.07 (0.67, 1.70)	0.7809	
<= 12 Months	45/ 143 (31.5)	35.0 (27.8, NE)	29/ 97 (29.9)	NE (16.7, NE)	0.85 (0.52, 1.37)	0.5067	
> 12 Months	88/ 283 (31.1)	NE (NE, NE)	58/ 188 (30.9)	49.8 (33.3, NE)	0.83 (0.59, 1.16)	0.2688	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6428
Prior Hormonal Therapy	105/ 352 (29.8)	NE (37.6, NE)	67/ 229 (29.3)	49.8 (33.3, NE)	0.84 (0.61, 1.15)	0.2728	
No Prior Hormonal Therapy	81/ 253 (32.0)	NE (41.3, NE)	48/ 160 (30.0)	NE (35.3, NE)	1.01 (0.70, 1.45)	0.9567	
Age							0.1581
<65 years	122/ 412 (29.6)	NE (47.6, NE)	87/ 284 (30.6)	NE (32.1, NE)	0.82 (0.62, 1.09)	0.1655	
>=65 years	64/ 193 (33.2)	NE (35.0, NE)	28/ 105 (26.7)	49.8 (38.8, NE)	1.14 (0.72, 1.81)	0.5669	
ECOG Performance Status							0.5836
0	111/ 336 (33.0)	NE (36.6, NE)	63/ 181 (34.8)	38.8 (33.3, NE)	0.88 (0.64, 1.21)	0.4433	
1/2	75/ 269 (27.9)	NE (47.6, NE)	52/ 208 (25.0)	NE (32.1, NE)	0.94 (0.66, 1.35)	0.7457	
Bone-only disease at baseline							0.8946
Yes	44/ 127 (34.6)	NE (30.8, NE)	26/ 79 (32.9)	37.5 (20.8, NE)	0.85 (0.52, 1.39)	0.5199	
No	142/ 478 (29.7)	NE (47.6, NE)	89/ 310 (28.7)	49.8 (37.2, NE)	0.93 (0.71, 1.22)	0.6004	
Number of disease sites							0.1703
1	65/ 187 (34.8)	NE (30.8, NE)	40/ 115 (34.8)	49.8 (25.4, NE)	0.85 (0.57, 1.27)	0.4289	
2	42/ 151 (27.8)	47.6 (47.6, NE)	32/ 90 (35.6)	38.8 (14.8, NE)	0.68 (0.42, 1.10)	0.1158	
>=3	79/ 267 (29.6)	NE (NE, NE)	43/ 184 (23.4)	NE (37.2, NE)	1.15 (0.79, 1.68)	0.4525	
Measureable Disease							0.9773
Yes	141/ 477 (29.6)	NE (47.6, NE)	89/ 309 (28.8)	49.8 (37.2, NE)	0.91 (0.70, 1.20)	0.5159	
No	45/ 128 (35.2)	NE (30.8, NE)	26/ 80 (32.5)	37.5 (25.4, NE)	0.90 (0.55, 1.48)	0.6944	
Prior Chemotherapy							0.3099
Yes	102/ 334 (30.5)	NE (41.3, NE)	74/ 236 (31.4)	49.8 (26.4, NE)	0.83 (0.61, 1.12)	0.2286	
No	84/ 271 (31.0)	NE (47.6, NE)	41/ 153 (26.8)	NE (33.3, NE)	1.05 (0.72, 1.53)	0.8138	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9650
Aromatase-Inhibitor	35/ 112 (31.3)	NE (35.0, NE)	20/ 65 (30.8)	49.8 (32.1, NE)	0.81 (0.46, 1.41)	0.4576	
Anti-estrogen	70/ 233 (30.0)	NE (31.5, NE)	45/ 162 (27.8)	NE (26.4, NE)	0.91 (0.62, 1.35)	0.6463	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (7.4, NE)	NE		

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Emotional Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Emotional Well-Being Score	Study													0.9280
	A5481008 - Paloma-2	436	16.3 (4.67)	436	0.57 (0.16)	217	16.6 (4.71)	217	0.34 (0.24)	0.23 (-0.34, 0.80)	0.4268	0.07 (-0.10, 0.23)	0.4221	
	A5481027 - Paloma-4	166	18.1 (4.43)	166	0.47 (0.28)	171	17.9 (4.70)	171	0.28 (0.29)	0.19 (-0.60, 0.97)	0.6427	0.05 (-0.16, 0.26)	0.6437	
	Disease Site [Stratification]													0.8262
	Visceral	308	16.7 (4.62)	308	0.37 (0.21)	203	17.6 (4.52)	203	0.23 (0.26)	0.14 (-0.50, 0.79)	0.6656	0.04 (-0.14, 0.22)	0.6669	
	Non-Visceral	294	16.9 (4.73)	294	0.92 (0.21)	185	16.8 (4.96)	185	0.68 (0.26)	0.24 (-0.39, 0.88)	0.4537	0.07 (-0.12, 0.25)	0.4650	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.4212
	De Novo Metastatic	176	17.4 (4.43)	176	1.36 (0.25)	104	17.5 (4.33)	104	1.51 (0.31)	-0.15 (-0.89, 0.59)	0.6891	-0.05 (-0.29, 0.20)	0.7110	
	<= 12 Months	143	16.5 (4.59)	143	0.11 (0.31)	97	16.3 (5.40)	97	-0.58 (0.41)	0.69 (-0.32, 1.70)	0.1822	0.18 (-0.08, 0.44)	0.1781	
	> 12 Months	283	16.6 (4.83)	283	0.58 (0.21)	187	17.5 (4.57)	187	0.40 (0.26)	0.18 (-0.47, 0.83)	0.5880	0.05 (-0.13, 0.24)	0.5916	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.4931
	Prior Hormonal Therapy	352	16.2 (4.80)	352	0.51 (0.19)	228	16.8 (5.03)	228	0.16 (0.24)	0.36 (-0.24, 0.95)	0.2381	0.10 (-0.07, 0.27)	0.2410	
	No Prior Hormonal Therapy	250	17.6 (4.36)	250	0.91 (0.22)	160	17.8 (4.26)	160	0.86 (0.27)	0.04 (-0.63, 0.72)	0.9022	0.01 (-0.19, 0.21)	0.9043	
	Age													0.4162
	<65 years	411	17.0 (4.63)	411	0.61 (0.17)	284	17.0 (4.82)	284	0.30 (0.21)	0.32 (-0.22, 0.86)	0.2482	0.09 (-0.06, 0.24)	0.2457	
	>=65 years	191	16.3 (4.72)	191	0.82 (0.33)	104	17.6 (4.54)	104	0.92 (0.37)	-0.10 (-0.93, 0.74)	0.8226	-0.02 (-0.26, 0.22)	0.8558	
	ECOG Performance Status													0.4281
	0	335	16.8 (4.63)	335	0.62 (0.20)	180	17.3 (4.83)	180	0.21 (0.26)	0.41 (-0.24, 1.06)	0.2118	0.11 (-0.07, 0.29)	0.2229	
	1/2	267	16.8 (4.73)	267	0.66 (0.21)	208	17.1 (4.69)	208	0.61 (0.25)	0.05 (-0.58, 0.68)	0.8819	0.01 (-0.17, 0.19)	0.8829	
	Bone-only disease at baseline													0.8460
	Yes	127	16.5 (4.48)	127	0.63 (0.32)	78	16.3 (5.58)	78	0.52 (0.40)	0.11 (-0.87, 1.10)	0.8207	0.03 (-0.25, 0.31)	0.8267	
	No	475	16.9 (4.72)	475	0.65 (0.16)	310	17.4 (4.50)	310	0.42 (0.20)	0.22 (-0.28, 0.73)	0.3874	0.06 (-0.08, 0.21)	0.3918	
	Number of disease sites													0.0514
	1	187	16.9 (4.41)	187	0.38 (0.25)	114	16.6 (5.19)	114	0.70 (0.32)	-0.32 (-1.11, 0.47)	0.4252	-0.09 (-0.33, 0.14)	0.4322	
	2	150	16.4 (4.62)	150	0.91 (0.31)	90	17.3 (4.64)	90	-0.26 (0.38)	1.17 (0.23, 2.11)	0.0152	0.31 (0.05, 0.58)	0.0190	
	>=3	265	16.9 (4.87)	265	0.65 (0.22)	184	17.5 (4.50)	184	0.61 (0.27)	0.04 (-0.63, 0.72)	0.9025	0.01 (-0.18, 0.20)	0.9031	
	Measureable Disease													0.4317
	Yes	474	16.9 (4.70)	474	0.63 (0.16)	309	17.4 (4.49)	309	0.35 (0.20)	0.28 (-0.23, 0.79)	0.2775	0.08 (-0.06, 0.22)	0.2812	
	No	128	16.5 (4.57)	128	0.61 (0.32)	79	16.2 (5.59)	79	0.76 (0.40)	-0.16 (-1.13, 0.81)	0.7516	-0.04 (-0.32, 0.24)	0.7631	
	Prior Chemotherapy													0.3132
	Yes	334	16.4 (4.75)	334	0.21 (0.19)	235	17.2 (4.86)	235	0.20 (0.24)	0.02 (-0.59, 0.62)	0.9570	0.00 (-0.16, 0.17)	0.9566	
	No	268	17.3 (4.52)	268	1.27 (0.23)	153	17.1 (4.58)	153	0.80 (0.28)	0.48 (-0.18, 1.13)	0.1552	0.13 (-0.07, 0.33)	0.1957	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.8761
	Aromatase-Inhibitor	112	15.9 (5.24)	112	0.71 (0.38)	65	17.6 (4.44)	65	0.27 (0.47)	0.44 (-0.69, 1.57)	0.4420	0.11 (-0.19, 0.42)	0.4722	
	Anti-estrogen	233	16.4 (4.60)	233	0.45 (0.23)	161	16.5 (5.15)	161	0.12 (0.28)	0.34 (-0.37, 1.05)	0.3530	0.10 (-0.10, 0.30)	0.3486	
	Other	4	16.0 (5.72)	4	NE	6	17.7 (4.89)	6	NE	NE		NE		

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.9683
A5481008 - Paloma-2	274/ 439 (62.4)	8.5 (6.5, 11.2)	126/ 218 (57.8)	11.1 (5.7, 16.7)	1.00 (0.81, 1.24)	0.9670	
A5481027 - Paloma-4	112/ 166 (67.5)	7.6 (5.6, 9.3)	105/ 171 (61.4)	9.2 (5.6, 11.2)	1.01 (0.77, 1.31)	0.9611	
Disease Site [Stratification]							0.4070
Visceral	195/ 310 (62.9)	7.4 (5.6, 9.7)	114/ 203 (56.2)	9.3 (5.6, 12.9)	1.11 (0.87, 1.40)	0.3895	
Non-Visceral	191/ 295 (64.7)	9.2 (7.4, 11.1)	117/ 186 (62.9)	9.3 (5.6, 16.6)	0.92 (0.73, 1.16)	0.4721	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4540
De Novo Metastatic	110/ 179 (61.5)	9.3 (6.0, 15.6)	58/ 104 (55.8)	16.7 (9.2, 22.5)	1.17 (0.85, 1.61)	0.3592	
<= 12 Months	91/ 143 (63.6)	7.5 (3.9, 9.3)	60/ 97 (61.9)	7.3 (2.1, 9.3)	0.91 (0.66, 1.28)	0.6357	
> 12 Months	185/ 283 (65.4)	7.7 (5.6, 11.8)	113/ 188 (60.1)	9.3 (5.6, 13.0)	0.96 (0.76, 1.22)	0.7650	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4559
Prior Hormonal Therapy	226/ 352 (64.2)	7.6 (5.6, 9.3)	138/ 229 (60.3)	7.6 (5.6, 11.1)	0.95 (0.77, 1.18)	0.6801	
No Prior Hormonal Therapy	160/ 253 (63.2)	9.3 (6.0, 13.3)	93/ 160 (58.1)	13.0 (7.4, 18.5)	1.08 (0.83, 1.40)	0.5775	
Age							0.2339
<65 years	265/ 412 (64.3)	7.6 (5.9, 9.7)	163/ 284 (57.4)	11.0 (5.7, 16.6)	1.06 (0.87, 1.30)	0.5211	
>=65 years	121/ 193 (62.7)	8.6 (5.6, 13.2)	68/ 105 (64.8)	7.5 (5.6, 11.2)	0.86 (0.63, 1.18)	0.3628	
ECOG Performance Status							0.7334
0	218/ 336 (64.9)	8.5 (7.3, 11.1)	108/ 181 (59.7)	9.2 (5.6, 13.0)	1.04 (0.82, 1.32)	0.7073	
1/2	168/ 269 (62.5)	7.4 (5.6, 11.2)	123/ 208 (59.1)	9.3 (5.6, 13.0)	0.96 (0.76, 1.22)	0.7529	
Bone-only disease at baseline							0.2787
Yes	83/ 127 (65.4)	9.2 (5.6, 15.1)	52/ 79 (65.8)	5.6 (1.9, 16.8)	0.83 (0.59, 1.18)	0.3244	
No	303/ 478 (63.4)	7.5 (5.8, 9.7)	179/ 310 (57.7)	11.1 (7.5, 12.9)	1.07 (0.88, 1.29)	0.5018	
Number of disease sites							0.0848
1	123/ 187 (65.8)	9.2 (7.3, 13.2)	71/ 115 (61.7)	9.3 (3.6, 18.5)	0.91 (0.68, 1.22)	0.5609	
2	96/ 151 (63.6)	5.8 (3.7, 11.2)	65/ 90 (72.2)	5.6 (1.9, 9.2)	0.81 (0.58, 1.12)	0.1865	
>=3	167/ 267 (62.5)	8.6 (5.9, 11.3)	95/ 184 (51.6)	11.5 (9.2, 16.8)	1.24 (0.96, 1.60)	0.0974	
Measureable Disease							0.5835
Yes	301/ 477 (63.1)	7.6 (5.9, 9.7)	180/ 309 (58.3)	9.3 (7.4, 12.9)	1.04 (0.86, 1.25)	0.7113	
No	85/ 128 (66.4)	9.2 (5.6, 13.2)	51/ 80 (63.8)	7.4 (2.0, 20.0)	0.91 (0.64, 1.30)	0.6374	
Prior Chemotherapy							0.7485
Yes	223/ 334 (66.8)	7.4 (4.8, 9.2)	144/ 236 (61.0)	7.6 (5.6, 11.5)	0.99 (0.80, 1.23)	0.9479	
No	163/ 271 (60.1)	9.7 (7.4, 14.3)	87/ 153 (56.9)	11.2 (7.5, 20.3)	1.03 (0.79, 1.34)	0.8116	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5361
Aromatase-Inhibitor	67/ 112 (59.8)	8.5 (3.7, 18.9)	39/ 65 (60.0)	5.6 (2.0, 12.9)	0.79 (0.53, 1.19)	0.2753	
Anti-estrogen	153/ 233 (65.7)	7.4 (5.6, 9.2)	96/ 162 (59.3)	9.2 (5.6, 12.9)	1.05 (0.81, 1.36)	0.6956	
Other	3/ 4 (75.0)	10.5 (1.0, NE)	4/ 6 (66.7)	14.2 (3.7, 20.0)	2.20 (0.36, 13.34)	0.3776	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.5518
A5481008 - Paloma-2	176/ 439 (40.1)	42.6 (27.8, NE)	89/ 218 (40.8)	27.5 (16.8, 35.3)	0.87 (0.67, 1.12)	0.2681	
A5481027 - Paloma-4	73/ 166 (44.0)	22.8 (15.0, NE)	67/ 171 (39.2)	24.2 (16.6, NE)	0.97 (0.70, 1.35)	0.8565	
Disease Site [Stratification]							0.4547
Visceral	121/ 310 (39.0)	40.5 (20.9, NE)	83/ 203 (40.9)	22.5 (14.8, 38.6)	0.86 (0.65, 1.15)	0.3139	
Non-Visceral	128/ 295 (43.4)	35.5 (22.8, NE)	73/ 186 (39.2)	31.5 (22.2, NE)	0.95 (0.71, 1.27)	0.7327	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4865
De Novo Metastatic	69/ 179 (38.5)	42.6 (26.3, NE)	36/ 104 (34.6)	31.8 (24.0, NE)	1.04 (0.70, 1.57)	0.8380	
<= 12 Months	64/ 143 (44.8)	26.2 (11.3, 40.5)	41/ 97 (42.3)	16.6 (9.2, 38.6)	0.92 (0.61, 1.38)	0.6991	
> 12 Months	116/ 283 (41.0)	NE (22.5, NE)	79/ 188 (42.0)	26.0 (16.6, NE)	0.83 (0.62, 1.11)	0.2039	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4013
Prior Hormonal Therapy	144/ 352 (40.9)	37.1 (18.6, NE)	95/ 229 (41.5)	24.4 (16.6, 38.6)	0.84 (0.65, 1.09)	0.1999	
No Prior Hormonal Therapy	105/ 253 (41.5)	42.6 (26.3, NE)	61/ 160 (38.1)	31.5 (22.5, NE)	1.00 (0.73, 1.39)	0.9749	
Age							0.4032
<65 years	168/ 412 (40.8)	40.5 (26.2, NE)	107/ 284 (37.7)	32.1 (20.5, NE)	0.96 (0.75, 1.22)	0.7280	
>=65 years	81/ 193 (42.0)	37.1 (15.3, NE)	49/ 105 (46.7)	22.2 (11.3, 26.0)	0.80 (0.56, 1.16)	0.2392	
ECOG Performance Status							0.5982
0	140/ 336 (41.7)	37.1 (21.5, NE)	80/ 181 (44.2)	26.0 (14.8, NE)	0.87 (0.66, 1.16)	0.3450	
1/2	109/ 269 (40.5)	47.6 (22.8, NE)	76/ 208 (36.5)	27.5 (22.2, 35.3)	0.93 (0.69, 1.25)	0.6300	
Bone-only disease at baseline							0.2657
Yes	58/ 127 (45.7)	30.8 (15.2, NE)	27/ 79 (34.2)	NE (16.6, NE)	1.11 (0.70, 1.77)	0.6503	
No	191/ 478 (40.0)	42.6 (26.3, NE)	129/ 310 (41.6)	24.4 (16.8, 31.8)	0.86 (0.68, 1.07)	0.1792	
Number of disease sites							0.0051
1	90/ 187 (48.1)	27.8 (14.9, 40.5)	42/ 115 (36.5)	NE (16.7, NE)	1.15 (0.79, 1.67)	0.4500	
2	50/ 151 (33.1)	47.6 (42.6, NE)	49/ 90 (54.4)	16.5 (7.4, 34.1)	0.52 (0.35, 0.78)	0.0014	
>=3	109/ 267 (40.8)	35.4 (18.7, NE)	65/ 184 (35.3)	26.0 (20.5, NE)	1.05 (0.77, 1.43)	0.7755	
Measureable Disease							0.1686
Yes	191/ 477 (40.0)	40.5 (26.3, NE)	130/ 309 (42.1)	24.2 (16.8, 31.8)	0.84 (0.67, 1.06)	0.1385	
No	58/ 128 (45.3)	33.5 (15.1, NE)	26/ 80 (32.5)	NE (16.7, NE)	1.18 (0.74, 1.89)	0.4894	
Prior Chemotherapy							0.7942
Yes	147/ 334 (44.0)	26.3 (17.1, NE)	97/ 236 (41.1)	24.4 (16.5, 45.2)	0.94 (0.73, 1.22)	0.6617	
No	102/ 271 (37.6)	42.6 (29.3, NE)	59/ 153 (38.6)	28.1 (22.5, NE)	0.84 (0.61, 1.17)	0.3020	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9099
Aromatase-Inhibitor	47/ 112 (42.0)	37.1 (13.1, NE)	27/ 65 (41.5)	26.0 (7.3, NE)	0.80 (0.50, 1.30)	0.3690	
Anti-estrogen	96/ 233 (41.2)	40.5 (15.2, NE)	66/ 162 (40.7)	20.5 (16.6, 38.8)	0.91 (0.66, 1.26)	0.5852	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	3/ 6 (50.0)	14.2 (3.7, NE)	NE		

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Functional Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Functional Well-Being Score	Study													0.2375
	A5481008 - Paloma-2	436	17.5 (6.02)	436	0.07 (0.21)	216	18.3 (5.97)	216	0.26 (0.30)	-0.19 (-0.92, 0.53)	0.5970	-0.04 (-0.21, 0.12)	0.5931	
	A5481027 - Paloma-4	166	18.5 (6.59)	166	-0.10 (0.38)	171	18.8 (6.25)	171	-0.67 (0.39)	0.58 (-0.48, 1.63)	0.2849	0.12 (-0.10, 0.33)	0.2867	
	Disease Site [Stratification]													0.1340
	Visceral	307	17.6 (6.17)	307	-0.20 (0.26)	203	18.6 (6.01)	203	0.17 (0.32)	-0.36 (-1.17, 0.45)	0.3801	-0.08 (-0.26, 0.10)	0.3833	
	Non-Visceral	295	18.0 (6.22)	295	0.14 (0.29)	184	18.3 (6.20)	184	-0.41 (0.36)	0.56 (-0.33, 1.44)	0.2197	0.11 (-0.07, 0.30)	0.2305	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.7172
	De Novo Metastatic	178	18.0 (5.97)	178	0.03 (0.35)	104	19.5 (5.91)	104	0.11 (0.43)	-0.08 (-1.10, 0.94)	0.8777	-0.02 (-0.26, 0.22)	0.8860	
	<= 12 Months	143	17.8 (6.19)	143	-0.41 (0.40)	97	17.8 (6.25)	97	-0.18 (0.51)	-0.23 (-1.50, 1.05)	0.7278	-0.05 (-0.30, 0.21)	0.7252	
	> 12 Months	281	17.7 (6.35)	281	0.08 (0.30)	186	18.3 (6.08)	186	-0.28 (0.36)	0.36 (-0.56, 1.28)	0.4469	0.07 (-0.11, 0.26)	0.4525	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.8140
	Prior Hormonal Therapy	350	17.6 (6.33)	350	-0.19 (0.26)	227	18.1 (6.10)	227	-0.20 (0.32)	0.01 (-0.79, 0.81)	0.9793	0.00 (-0.16, 0.17)	0.9795	
	No Prior Hormonal Therapy	252	18.1 (6.00)	252	0.14 (0.30)	160	19.0 (6.06)	160	-0.02 (0.37)	0.16 (-0.76, 1.07)	0.7378	0.03 (-0.17, 0.23)	0.7438	
	Age													0.1205
	<65 years	411	17.9 (6.27)	411	0.18 (0.23)	284	18.6 (5.86)	284	-0.24 (0.29)	0.41 (-0.31, 1.14)	0.2627	0.09 (-0.06, 0.24)	0.2604	
	>=65 years	191	17.5 (6.03)	191	-0.36 (0.42)	103	18.2 (6.70)	103	0.24 (0.47)	-0.61 (-1.68, 0.46)	0.2645	-0.11 (-0.35, 0.13)	0.3616	
	ECOG Performance Status													0.1827
	0	334	18.7 (6.14)	334	-0.29 (0.27)	179	19.7 (5.43)	179	-0.78 (0.35)	0.50 (-0.37, 1.36)	0.2596	0.10 (-0.08, 0.28)	0.2721	
	1/2	268	16.7 (6.09)	268	0.24 (0.28)	208	17.5 (6.45)	208	0.56 (0.33)	-0.32 (-1.17, 0.52)	0.4515	-0.07 (-0.25, 0.11)	0.4550	
	Bone-only disease at baseline													0.7409
	Yes	127	18.1 (6.09)	127	0.32 (0.42)	77	17.4 (6.61)	77	0.02 (0.52)	0.29 (-0.99, 1.58)	0.6539	0.06 (-0.22, 0.35)	0.6639	
	No	475	17.7 (6.22)	475	-0.11 (0.22)	310	18.8 (5.94)	310	-0.16 (0.27)	0.05 (-0.63, 0.73)	0.8875	0.01 (-0.13, 0.15)	0.8886	
	Number of disease sites													0.9699
	1	185	18.6 (6.18)	185	0.17 (0.33)	113	18.1 (6.45)	113	0.10 (0.42)	0.07 (-0.97, 1.12)	0.8913	0.02 (-0.22, 0.25)	0.8928	
	2	151	17.8 (5.72)	151	-0.43 (0.42)	90	18.9 (5.65)	90	-0.64 (0.52)	0.22 (-1.08, 1.51)	0.7451	0.04 (-0.22, 0.30)	0.7526	
	>=3	266	17.3 (6.43)	266	-0.01 (0.29)	184	18.5 (6.10)	184	-0.02 (0.35)	0.02 (-0.87, 0.90)	0.9693	0.00 (-0.18, 0.19)	0.9695	
	Measureable Disease													0.7301
	Yes	474	17.7 (6.23)	474	-0.13 (0.22)	309	18.8 (5.96)	309	-0.18 (0.27)	0.05 (-0.63, 0.73)	0.8875	0.01 (-0.13, 0.15)	0.8885	
	No	128	18.0 (6.08)	128	0.40 (0.42)	78	17.4 (6.53)	78	0.09 (0.52)	0.30 (-0.98, 1.58)	0.6416	0.06 (-0.22, 0.35)	0.6560	
	Prior Chemotherapy													0.7537
	Yes	332	17.5 (6.28)	332	-0.22 (0.26)	234	18.6 (5.91)	234	-0.41 (0.31)	0.19 (-0.61, 0.99)	0.6480	0.04 (-0.13, 0.21)	0.6456	
	No	270	18.2 (6.08)	270	0.20 (0.32)	153	18.3 (6.38)	153	0.21 (0.39)	-0.01 (-0.92, 0.91)	0.9862	-0.00 (-0.20, 0.20)	0.9875	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.1691
	Aromatase-Inhibitor	112	18.0 (6.39)	112	-0.63 (0.51)	64	19.0 (5.86)	64	-1.75 (0.65)	1.12 (-0.43, 2.67)	0.1579	0.21 (-0.10, 0.52)	0.1846	
	Anti-estrogen	231	17.3 (6.34)	231	0.05 (0.30)	161	17.8 (6.24)	161	0.36 (0.37)	-0.31 (-1.26, 0.64)	0.5270	-0.07 (-0.27, 0.14)	0.5238	
	Other	4	21.5 (4.65)	4	1.01 (2.50)	6	23.2 (3.13)	6	-2.73 (2.16)	3.74 (-2.86, 10.33)	0.2627	0.65 (-0.67, 1.97)	0.3327	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.7814
A5481008 - Paloma-2	296/ 439 (67.4)	5.6 (3.8, 7.6)	144/ 218 (66.1)	3.7 (2.6, 7.3)	0.89 (0.73, 1.09)	0.2962	
A5481027 - Paloma-4	125/ 166 (75.3)	2.0 (1.9, 4.4)	131/ 171 (76.6)	1.9 (1.9, 3.7)	0.87 (0.68, 1.11)	0.2635	
Disease Site [Stratification]							0.4102
Visceral	212/ 310 (68.4)	4.2 (3.7, 7.4)	136/ 203 (67.0)	3.7 (1.9, 5.6)	0.95 (0.76, 1.18)	0.6595	
Non-Visceral	209/ 295 (70.8)	4.2 (2.8, 6.0)	139/ 186 (74.7)	2.9 (1.9, 5.3)	0.83 (0.67, 1.03)	0.1074	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8158
De Novo Metastatic	127/ 179 (70.9)	4.2 (2.2, 7.6)	75/ 104 (72.1)	5.6 (1.9, 7.4)	0.96 (0.72, 1.28)	0.7909	
<= 12 Months	99/ 143 (69.2)	3.7 (1.9, 5.7)	69/ 97 (71.1)	1.9 (1.9, 3.7)	0.85 (0.62, 1.16)	0.2964	
> 12 Months	195/ 283 (68.9)	5.6 (3.7, 7.6)	131/ 188 (69.7)	3.1 (1.9, 5.6)	0.86 (0.69, 1.08)	0.2177	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.4976
Prior Hormonal Therapy	243/ 352 (69.0)	3.9 (3.5, 5.7)	162/ 229 (70.7)	2.8 (1.9, 3.7)	0.84 (0.69, 1.03)	0.1123	
No Prior Hormonal Therapy	178/ 253 (70.4)	5.6 (3.7, 7.7)	113/ 160 (70.6)	3.7 (1.9, 7.4)	0.94 (0.74, 1.20)	0.6668	
Age							0.3742
<65 years	286/ 412 (69.4)	3.9 (2.8, 5.9)	204/ 284 (71.8)	2.8 (1.9, 3.7)	0.85 (0.70, 1.01)	0.0778	
>=65 years	135/ 193 (69.9)	4.4 (3.7, 7.6)	71/ 105 (67.6)	3.7 (1.9, 7.4)	0.96 (0.71, 1.29)	0.7951	
ECOG Performance Status							0.8684
0	241/ 336 (71.7)	3.7 (2.3, 5.7)	136/ 181 (75.1)	3.7 (1.9, 5.6)	0.86 (0.69, 1.07)	0.2063	
1/2	180/ 269 (66.9)	5.6 (3.7, 7.6)	139/ 208 (66.8)	2.9 (1.9, 5.5)	0.90 (0.72, 1.12)	0.3293	
Bone-only disease at baseline							0.4243
Yes	87/ 127 (68.5)	5.6 (2.1, 8.3)	55/ 79 (69.6)	2.0 (1.0, 3.7)	0.78 (0.56, 1.10)	0.2072	
No	334/ 478 (69.9)	4.1 (3.7, 5.9)	220/ 310 (71.0)	3.7 (1.9, 5.5)	0.92 (0.77, 1.09)	0.3340	
Number of disease sites							0.7885
1	132/ 187 (70.6)	3.9 (2.8, 6.2)	83/ 115 (72.2)	1.9 (1.0, 3.7)	0.80 (0.60, 1.05)	0.1457	
2	107/ 151 (70.9)	2.8 (1.9, 7.4)	66/ 90 (73.3)	3.6 (1.8, 5.6)	0.90 (0.65, 1.23)	0.4815	
>=3	182/ 267 (68.2)	5.6 (3.7, 7.6)	126/ 184 (68.5)	3.7 (1.9, 7.3)	0.94 (0.74, 1.19)	0.6134	
Measureable Disease							0.5385
Yes	333/ 477 (69.8)	4.1 (3.7, 5.8)	220/ 309 (71.2)	3.7 (1.9, 5.5)	0.91 (0.77, 1.09)	0.3181	
No	88/ 128 (68.8)	5.6 (2.8, 8.3)	55/ 80 (68.8)	2.0 (1.0, 5.6)	0.80 (0.57, 1.13)	0.2500	
Prior Chemotherapy							0.5502
Yes	234/ 334 (70.1)	4.0 (3.5, 5.7)	169/ 236 (71.6)	2.8 (1.9, 3.7)	0.86 (0.70, 1.05)	0.1500	
No	187/ 271 (69.0)	5.6 (3.7, 7.6)	106/ 153 (69.3)	5.6 (1.9, 7.4)	0.93 (0.73, 1.18)	0.5510	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5930
Aromatase-Inhibitor	74/ 112 (66.1)	4.0 (2.1, 7.1)	48/ 65 (73.8)	1.9 (1.0, 3.7)	0.71 (0.49, 1.03)	0.0870	
Anti-estrogen	162/ 233 (69.5)	4.1 (2.1, 7.4)	113/ 162 (69.8)	3.7 (1.9, 5.5)	0.88 (0.69, 1.13)	0.3307	
Other	3/ 4 (75.0)	8.0 (2.3, NE)	4/ 6 (66.7)	1.4 (1.0, NE)	0.67 (0.15, 3.05)	0.6176	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Functional Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.9165
A5481008 - Paloma-2	178/ 439 (40.5)	33.4 (26.1, NE)	81/ 218 (37.2)	35.3 (20.5, NE)	0.94 (0.72, 1.22)	0.6691	
A5481027 - Paloma-4	92/ 166 (55.4)	15.4 (7.6, 29.6)	86/ 171 (50.3)	16.6 (9.4, 33.2)	0.98 (0.73, 1.32)	0.8969	
Disease Site [Stratification]							0.1470
Visceral	136/ 310 (43.9)	27.7 (16.6, 46.9)	76/ 203 (37.4)	35.0 (17.5, NE)	1.15 (0.86, 1.53)	0.3327	
Non-Visceral	134/ 295 (45.4)	28.4 (22.8, 41.2)	91/ 186 (48.9)	25.4 (11.1, 29.5)	0.83 (0.63, 1.08)	0.1683	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4170
De Novo Metastatic	88/ 179 (49.2)	24.8 (12.9, 39.1)	44/ 104 (42.3)	26.0 (18.7, NE)	1.18 (0.82, 1.70)	0.3659	
<= 12 Months	60/ 143 (42.0)	28.2 (16.4, 46.9)	39/ 97 (40.2)	18.4 (9.2, NE)	0.90 (0.59, 1.36)	0.6209	
> 12 Months	122/ 283 (43.1)	29.0 (21.1, NE)	84/ 188 (44.7)	35.0 (12.0, 49.8)	0.85 (0.64, 1.14)	0.2871	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1038
Prior Hormonal Therapy	145/ 352 (41.2)	28.6 (24.2, NE)	99/ 229 (43.2)	18.6 (12.0, 49.8)	0.82 (0.63, 1.07)	0.1532	
No Prior Hormonal Therapy	125/ 253 (49.4)	24.8 (15.4, 37.5)	68/ 160 (42.5)	28.1 (18.7, 38.9)	1.16 (0.86, 1.57)	0.3267	
Age							0.0599
<65 years	180/ 412 (43.7)	28.2 (22.5, 41.2)	127/ 284 (44.7)	25.4 (14.8, 35.3)	0.85 (0.67, 1.07)	0.1576	
>=65 years	90/ 193 (46.6)	25.9 (14.8, NE)	40/ 105 (38.1)	35.0 (18.7, NE)	1.36 (0.92, 2.01)	0.1221	
ECOG Performance Status							0.9630
0	155/ 336 (46.1)	27.7 (20.3, 36.9)	83/ 181 (45.9)	26.0 (13.1, 39.0)	0.96 (0.73, 1.26)	0.8060	
1/2	115/ 269 (42.8)	35.7 (20.5, NE)	84/ 208 (40.4)	25.8 (17.5, 35.0)	0.96 (0.72, 1.27)	0.7509	
Bone-only disease at baseline							0.3448
Yes	53/ 127 (41.7)	35.7 (21.1, NE)	35/ 79 (44.3)	25.4 (9.4, NE)	0.79 (0.51, 1.21)	0.2902	
No	217/ 478 (45.4)	26.2 (20.3, 36.9)	132/ 310 (42.6)	26.0 (18.6, 35.3)	1.02 (0.82, 1.27)	0.8579	
Number of disease sites							0.6663
1	83/ 187 (44.4)	30.8 (21.1, NE)	53/ 115 (46.1)	27.5 (11.0, NE)	0.82 (0.57, 1.16)	0.2633	
2	69/ 151 (45.7)	26.1 (16.1, NE)	42/ 90 (46.7)	20.4 (7.4, NE)	0.97 (0.65, 1.44)	0.8637	
>=3	118/ 267 (44.2)	27.6 (15.4, NE)	72/ 184 (39.1)	26.0 (17.5, 36.9)	1.09 (0.81, 1.47)	0.5523	
Measureable Disease							0.4781
Yes	217/ 477 (45.5)	26.2 (19.7, 34.0)	133/ 309 (43.0)	25.9 (17.5, 35.3)	1.00 (0.81, 1.25)	0.9517	
No	53/ 128 (41.4)	NE (24.2, NE)	34/ 80 (42.5)	29.5 (11.1, NE)	0.82 (0.53, 1.28)	0.3989	
Prior Chemotherapy							0.1168
Yes	141/ 334 (42.2)	29.0 (22.1, NE)	106/ 236 (44.9)	25.8 (13.1, 38.9)	0.84 (0.65, 1.09)	0.1913	
No	129/ 271 (47.6)	26.1 (16.6, 39.1)	61/ 153 (39.9)	28.1 (18.7, NE)	1.15 (0.85, 1.57)	0.3498	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9551
Aromatase-Inhibitor	46/ 112 (41.1)	34.0 (14.5, NE)	31/ 65 (47.7)	25.8 (7.4, NE)	0.75 (0.47, 1.19)	0.2207	
Anti-estrogen	95/ 233 (40.8)	28.2 (23.7, NE)	68/ 162 (42.0)	18.4 (12.0, NE)	0.82 (0.60, 1.13)	0.2360	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 6 (33.3)	NE (1.0, NE)	NE		

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Physical Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Physical Well-Being Score	Study													0.2186
	A5481008 - Paloma-2	436	21.9 (5.46)	436	-0.73 (0.19)	217	21.8 (5.39)	217	-0.40 (0.28)	-0.33 (-1.00, 0.34)	0.3315	-0.08 (-0.24, 0.08)	0.3283	
	A5481027 - Paloma-4	166	22.8 (4.35)	166	-0.04 (0.32)	171	22.6 (4.43)	171	-0.42 (0.33)	0.38 (-0.53, 1.29)	0.4159	0.09 (-0.13, 0.30)	0.4178	
	Disease Site [Stratification]													0.8848
	Visceral	308	22.0 (5.26)	308	-0.21 (0.23)	202	22.5 (4.94)	202	-0.13 (0.28)	-0.08 (-0.78, 0.62)	0.8179	-0.02 (-0.20, 0.16)	0.8191	
	Non-Visceral	294	22.3 (5.12)	294	-0.37 (0.25)	186	21.8 (5.04)	186	-0.37 (0.32)	-0.00 (-0.79, 0.78)	0.9910	-0.00 (-0.18, 0.18)	0.9911	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.1010
	De Novo Metastatic	177	22.0 (5.35)	177	0.49 (0.28)	104	22.7 (4.62)	104	0.80 (0.35)	-0.31 (-1.15, 0.53)	0.4663	-0.08 (-0.33, 0.16)	0.4944	
	<= 12 Months	143	22.1 (5.05)	143	-0.80 (0.36)	96	22.0 (5.17)	96	-1.84 (0.47)	1.04 (-0.12, 2.20)	0.0780	0.23 (-0.03, 0.49)	0.0768	
	> 12 Months	282	22.2 (5.19)	282	-0.54 (0.26)	188	21.9 (5.11)	188	-0.12 (0.32)	-0.42 (-1.22, 0.38)	0.3063	-0.10 (-0.28, 0.09)	0.3113	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.9955
	Prior Hormonal Therapy	352	22.1 (5.15)	352	-0.85 (0.23)	228	21.9 (5.32)	228	-0.79 (0.29)	-0.07 (-0.79, 0.66)	0.8558	-0.02 (-0.18, 0.15)	0.8568	
	No Prior Hormonal Therapy	250	22.2 (5.26)	250	0.37 (0.25)	160	22.6 (4.49)	160	0.44 (0.30)	-0.07 (-0.83, 0.69)	0.8563	-0.02 (-0.22, 0.18)	0.8586	
	Age													0.0300
	<65 years	412	22.2 (5.16)	412	-0.28 (0.21)	284	22.2 (4.90)	284	-0.57 (0.26)	0.29 (-0.36, 0.93)	0.3835	0.07 (-0.08, 0.22)	0.3813	
	>=65 years	190	21.9 (5.28)	190	-0.42 (0.38)	104	21.9 (5.28)	104	0.57 (0.42)	-0.98 (-1.93, -0.03)	0.0423	-0.20 (-0.44, 0.04)	0.1006	
	ECOG Performance Status													0.5165
	0	335	23.2 (4.57)	335	-0.92 (0.23)	181	23.7 (3.97)	181	-1.08 (0.30)	0.17 (-0.56, 0.89)	0.6518	0.04 (-0.14, 0.22)	0.6582	
	1/2	267	20.8 (5.60)	267	0.41 (0.26)	207	20.9 (5.43)	207	0.60 (0.30)	-0.18 (-0.95, 0.58)	0.6412	-0.04 (-0.22, 0.14)	0.6437	
	Bone-only disease at baseline													0.8199
	Yes	127	22.7 (4.55)	127	-0.64 (0.39)	79	21.8 (5.06)	79	-0.71 (0.49)	0.07 (-1.14, 1.28)	0.9112	0.02 (-0.27, 0.30)	0.9136	
	No	475	22.0 (5.35)	475	-0.22 (0.19)	309	22.3 (4.99)	309	-0.13 (0.23)	-0.09 (-0.67, 0.49)	0.7685	-0.02 (-0.16, 0.12)	0.7706	
	Number of disease sites													0.2472
	1	187	23.0 (4.65)	187	-1.22 (0.31)	115	22.5 (4.75)	115	-0.81 (0.40)	-0.41 (-1.40, 0.57)	0.4111	-0.10 (-0.33, 0.14)	0.4174	
	2	149	22.1 (5.10)	149	0.07 (0.35)	90	21.7 (4.95)	90	-0.68 (0.44)	0.75 (-0.35, 1.85)	0.1799	0.17 (-0.09, 0.44)	0.1908	
	>=3	266	21.6 (5.53)	266	0.09 (0.24)	183	22.2 (5.18)	183	0.31 (0.29)	-0.23 (-0.96, 0.50)	0.5411	-0.06 (-0.25, 0.13)	0.5443	
	Measureable Disease													0.7334
	Yes	474	22.0 (5.34)	474	-0.26 (0.19)	308	22.3 (5.00)	308	-0.17 (0.23)	-0.10 (-0.68, 0.48)	0.7403	-0.02 (-0.17, 0.12)	0.7422	
	No	128	22.5 (4.60)	128	-0.45 (0.39)	80	21.8 (5.02)	80	-0.58 (0.49)	0.13 (-1.06, 1.33)	0.8280	0.03 (-0.25, 0.31)	0.8348	
	Prior Chemotherapy													0.3504
	Yes	334	22.0 (5.08)	334	-0.99 (0.24)	236	22.1 (5.10)	236	-0.70 (0.29)	-0.30 (-1.03, 0.44)	0.4292	-0.07 (-0.23, 0.10)	0.4278	
	No	268	22.2 (5.34)	268	0.48 (0.26)	152	22.3 (4.86)	152	0.28 (0.32)	0.21 (-0.55, 0.96)	0.5934	0.05 (-0.15, 0.25)	0.6222	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.9257
	Aromatase-Inhibitor	112	22.3 (5.29)	112	-1.43 (0.48)	65	21.9 (5.12)	65	-1.08 (0.64)	-0.35 (-1.88, 1.17)	0.6500	-0.07 (-0.37, 0.24)	0.6604	
	Anti-estrogen	233	22.0 (5.14)	233	-0.69 (0.27)	161	21.9 (5.42)	161	-0.64 (0.33)	-0.06 (-0.89, 0.77)	0.8945	-0.01 (-0.21, 0.19)	0.8941	
	Other	4	23.0 (3.83)	4	-0.59 (2.53)	6	23.8 (3.87)	6	0.23 (2.21)	-0.82 (-7.53, 5.89)	0.8086	-0.14 (-1.41, 1.13)	0.8288	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.8478
A5481008 - Paloma-2	311/ 439 (70.8)	4.1 (3.7, 5.6)	153/ 218 (70.2)	3.7 (2.0, 5.6)	0.92 (0.76, 1.12)	0.4432	
A5481027 - Paloma-4	105/ 166 (63.3)	8.3 (3.9, 13.0)	107/ 171 (62.6)	5.7 (3.7, 12.9)	0.89 (0.68, 1.16)	0.4090	
Disease Site [Stratification]							0.5257
Visceral	216/ 310 (69.7)	4.4 (3.7, 7.4)	127/ 203 (62.6)	4.6 (2.7, 8.7)	0.95 (0.76, 1.19)	0.7067	
Non-Visceral	200/ 295 (67.8)	4.6 (3.7, 7.4)	133/ 186 (71.5)	5.5 (3.7, 5.7)	0.88 (0.70, 1.09)	0.2482	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.3865
De Novo Metastatic	118/ 179 (65.9)	7.4 (4.1, 9.7)	70/ 104 (67.3)	5.5 (3.7, 7.4)	0.80 (0.59, 1.08)	0.1582	
<= 12 Months	99/ 143 (69.2)	3.7 (2.0, 5.6)	71/ 97 (73.2)	2.8 (1.9, 3.7)	0.83 (0.61, 1.13)	0.2779	
> 12 Months	199/ 283 (70.3)	4.3 (3.7, 6.9)	119/ 188 (63.3)	7.4 (3.7, 11.1)	1.00 (0.79, 1.26)	0.9683	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.3251
Prior Hormonal Therapy	253/ 352 (71.9)	3.7 (2.3, 4.2)	156/ 229 (68.1)	3.7 (2.0, 5.7)	0.99 (0.81, 1.21)	0.9654	
No Prior Hormonal Therapy	163/ 253 (64.4)	8.8 (5.6, 14.1)	104/ 160 (65.0)	5.6 (3.7, 8.7)	0.79 (0.62, 1.02)	0.0762	
Age							0.0929
<65 years	273/ 412 (66.3)	5.6 (3.7, 7.7)	192/ 284 (67.6)	3.9 (3.7, 5.6)	0.84 (0.70, 1.01)	0.0807	
>=65 years	143/ 193 (74.1)	4.2 (3.7, 5.6)	68/ 105 (64.8)	5.6 (3.6, 12.9)	1.06 (0.78, 1.43)	0.6698	
ECOG Performance Status							0.9032
0	253/ 336 (75.3)	3.7 (2.3, 5.5)	141/ 181 (77.9)	3.7 (1.9, 4.0)	0.86 (0.70, 1.07)	0.1884	
1/2	163/ 269 (60.6)	7.5 (4.3, 9.6)	119/ 208 (57.2)	8.7 (3.9, 12.9)	0.92 (0.72, 1.17)	0.5339	
Bone-only disease at baseline							0.7242
Yes	94/ 127 (74.0)	3.7 (1.9, 6.9)	60/ 79 (75.9)	3.7 (1.9, 9.2)	0.97 (0.70, 1.34)	0.8614	
No	322/ 478 (67.4)	5.6 (3.9, 7.4)	200/ 310 (64.5)	5.5 (3.7, 5.7)	0.91 (0.76, 1.09)	0.3373	
Number of disease sites							0.3901
1	144/ 187 (77.0)	3.7 (1.9, 5.6)	83/ 115 (72.2)	3.7 (1.9, 9.2)	1.04 (0.79, 1.37)	0.7524	
2	101/ 151 (66.9)	3.9 (3.1, 9.2)	62/ 90 (68.9)	3.7 (1.9, 7.4)	0.91 (0.66, 1.25)	0.5759	
>=3	171/ 267 (64.0)	5.6 (4.2, 9.2)	115/ 184 (62.5)	5.6 (3.7, 9.3)	0.85 (0.67, 1.08)	0.2176	
Measureable Disease							0.5083
Yes	322/ 477 (67.5)	5.6 (3.9, 7.4)	201/ 309 (65.0)	4.6 (3.7, 5.7)	0.90 (0.75, 1.07)	0.2754	
No	94/ 128 (73.4)	3.7 (1.9, 7.4)	59/ 80 (73.8)	5.5 (2.9, 9.4)	1.01 (0.73, 1.40)	0.9427	
Prior Chemotherapy							0.0758
Yes	240/ 334 (71.9)	3.7 (2.1, 5.5)	155/ 236 (65.7)	3.9 (3.0, 7.4)	1.03 (0.84, 1.26)	0.7559	
No	176/ 271 (64.9)	7.6 (4.4, 9.7)	105/ 153 (68.6)	5.5 (3.7, 5.7)	0.77 (0.60, 0.98)	0.0355	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9463
Aromatase-Inhibitor	85/ 112 (75.9)	3.7 (2.1, 5.6)	44/ 65 (67.7)	3.6 (1.0, 9.4)	0.91 (0.63, 1.31)	0.6528	
Anti-estrogen	164/ 233 (70.4)	3.7 (2.0, 4.2)	109/ 162 (67.3)	5.5 (3.0, 7.4)	1.06 (0.83, 1.36)	0.6120	
Other	3/ 4 (75.0)	3.9 (1.0, NE)	4/ 6 (66.7)	1.4 (1.0, NE)	1.16 (0.26, 5.21)	0.8860	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Physical Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.9850
A5481008 - Paloma-2	203/ 439 (46.2)	26.0 (16.9, 37.1)	87/ 218 (39.9)	34.0 (16.6, NE)	1.06 (0.82, 1.36)	0.6422	
A5481027 - Paloma-4	60/ 166 (36.1)	NE (30.4, NE)	53/ 171 (31.0)	45.2 (24.2, NE)	1.06 (0.73, 1.53)	0.7805	
Disease Site [Stratification]							0.2775
Visceral	123/ 310 (39.7)	42.4 (26.0, NE)	73/ 203 (36.0)	45.2 (17.5, NE)	0.95 (0.71, 1.28)	0.7519	
Non-Visceral	140/ 295 (47.5)	25.3 (16.6, NE)	67/ 186 (36.0)	35.6 (25.4, NE)	1.18 (0.88, 1.59)	0.2538	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.3533
De Novo Metastatic	74/ 179 (41.3)	42.4 (25.1, NE)	34/ 104 (32.7)	NE (25.4, NE)	1.09 (0.73, 1.65)	0.6595	
<= 12 Months	60/ 143 (42.0)	25.7 (11.1, NE)	41/ 97 (42.3)	18.5 (11.1, 29.6)	0.85 (0.57, 1.28)	0.4413	
> 12 Months	129/ 283 (45.6)	29.5 (18.9, NE)	65/ 188 (34.6)	45.2 (26.0, NE)	1.14 (0.84, 1.55)	0.3898	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5435
Prior Hormonal Therapy	168/ 352 (47.7)	18.8 (12.8, 30.8)	88/ 229 (38.4)	26.0 (18.5, NE)	1.13 (0.87, 1.47)	0.3600	
No Prior Hormonal Therapy	95/ 253 (37.5)	42.4 (33.8, NE)	52/ 160 (32.5)	NE (27.8, NE)	0.95 (0.67, 1.34)	0.7585	
Age							0.3719
<65 years	169/ 412 (41.0)	42.4 (26.1, NE)	101/ 284 (35.6)	37.2 (22.1, NE)	1.01 (0.79, 1.29)	0.9516	
>=65 years	94/ 193 (48.7)	18.4 (11.1, 37.1)	39/ 105 (37.1)	NE (16.6, NE)	1.10 (0.75, 1.62)	0.6134	
ECOG Performance Status							0.9324
0	161/ 336 (47.9)	21.0 (16.1, 37.1)	76/ 181 (42.0)	26.0 (16.7, NE)	1.03 (0.78, 1.36)	0.8462	
1/2	102/ 269 (37.9)	47.6 (27.6, NE)	64/ 208 (30.8)	45.2 (27.8, NE)	1.06 (0.77, 1.46)	0.7112	
Bone-only disease at baseline							0.3018
Yes	66/ 127 (52.0)	16.6 (9.9, NE)	29/ 79 (36.7)	34.0 (18.6, NE)	1.26 (0.81, 1.95)	0.3086	
No	197/ 478 (41.2)	37.1 (26.0, NE)	111/ 310 (35.8)	37.2 (22.1, NE)	1.01 (0.80, 1.28)	0.9369	
Number of disease sites							0.2834
1	97/ 187 (51.9)	17.5 (11.1, 28.2)	43/ 115 (37.4)	34.0 (18.6, NE)	1.27 (0.88, 1.82)	0.1949	
2	64/ 151 (42.4)	42.4 (17.5, NE)	38/ 90 (42.2)	26.0 (11.1, NE)	0.85 (0.57, 1.28)	0.4372	
>=3	102/ 267 (38.2)	NE (28.6, NE)	59/ 184 (32.1)	NE (22.1, NE)	1.06 (0.76, 1.47)	0.7323	
Measureable Disease							0.3059
Yes	199/ 477 (41.7)	36.6 (25.1, NE)	112/ 309 (36.2)	37.2 (22.1, NE)	1.01 (0.80, 1.28)	0.9064	
No	64/ 128 (50.0)	20.5 (11.0, NE)	28/ 80 (35.0)	NE (18.7, NE)	1.25 (0.80, 1.96)	0.3276	
Prior Chemotherapy							0.5292
Yes	154/ 334 (46.1)	24.9 (16.6, NE)	86/ 236 (36.4)	45.2 (18.6, NE)	1.12 (0.86, 1.47)	0.4042	
No	109/ 271 (40.2)	42.4 (25.7, NE)	54/ 153 (35.3)	35.6 (25.4, NE)	0.99 (0.71, 1.37)	0.9365	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7693
Aromatase-Inhibitor	59/ 112 (52.7)	14.9 (5.6, 37.1)	27/ 65 (41.5)	34.0 (7.4, NE)	1.11 (0.70, 1.76)	0.6468	
Anti-estrogen	105/ 233 (45.1)	24.9 (14.9, NE)	57/ 162 (35.2)	29.6 (18.6, NE)	1.20 (0.86, 1.66)	0.2854	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (1.0, NE)	3/ 6 (50.0)	NE (1.0, NE)	0.88 (0.15, 5.30)	0.9004	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Social/Family Well-Being Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Social/Family Well-Being Score	Study													0.8772
	A5481008 - Paloma-2	435	21.8 (5.91)	435	-0.80 (0.20)	216	22.2 (5.59)	216	-0.77 (0.30)	-0.03 (-0.74, 0.67)	0.9310	-0.01 (-0.17, 0.16)	0.9304	
	A5481027 - Paloma-4	166	23.2 (6.07)	166	-1.58 (0.32)	171	23.7 (4.49)	171	-1.64 (0.33)	0.06 (-0.84, 0.96)	0.8977	0.01 (-0.20, 0.23)	0.8980	
	Disease Site [Stratification]													0.0329
	Visceral	308	21.6 (6.16)	308	-1.16 (0.26)	203	22.5 (5.27)	203	-0.53 (0.31)	-0.64 (-1.43, 0.15)	0.1145	-0.14 (-0.32, 0.04)	0.1169	
	Non-Visceral	293	22.8 (5.75)	293	-1.01 (0.25)	184	23.2 (5.07)	184	-1.58 (0.31)	0.57 (-0.21, 1.35)	0.1506	0.13 (-0.05, 0.32)	0.1618	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.3613
	De Novo Metastatic	176	22.8 (5.46)	176	-1.38 (0.36)	104	23.4 (4.66)	104	-0.74 (0.43)	-0.64 (-1.68, 0.40)	0.2268	-0.14 (-0.38, 0.10)	0.2625	
	<= 12 Months	143	21.2 (6.63)	143	-0.58 (0.36)	97	22.6 (5.76)	97	-0.86 (0.45)	0.28 (-0.86, 1.42)	0.6278	0.06 (-0.19, 0.32)	0.6238	
	> 12 Months	282	22.4 (5.91)	282	-1.25 (0.26)	186	22.8 (5.15)	186	-1.49 (0.32)	0.24 (-0.57, 1.05)	0.5600	0.05 (-0.13, 0.24)	0.5644	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.4754
	Prior Hormonal Therapy	352	21.9 (6.09)	352	-1.02 (0.23)	227	22.6 (5.57)	227	-1.22 (0.29)	0.20 (-0.53, 0.94)	0.5834	0.05 (-0.12, 0.21)	0.5859	
	No Prior Hormonal Therapy	249	22.7 (5.82)	249	-1.18 (0.28)	160	23.2 (4.56)	160	-0.97 (0.34)	-0.21 (-1.06, 0.65)	0.6383	-0.05 (-0.25, 0.15)	0.6465	
	Age													0.7112
	<65 years	411	22.3 (6.11)	411	-1.20 (0.22)	284	23.0 (4.90)	284	-1.25 (0.27)	0.05 (-0.62, 0.72)	0.8858	0.01 (-0.14, 0.16)	0.8852	
	>=65 years	190	22.1 (5.72)	190	-0.95 (0.39)	103	22.6 (5.89)	103	-0.78 (0.44)	-0.18 (-1.18, 0.82)	0.7266	-0.03 (-0.27, 0.20)	0.7753	
	ECOG Performance Status													0.2745
	0	334	22.4 (5.93)	334	-1.18 (0.25)	180	22.9 (5.43)	180	-1.46 (0.32)	0.29 (-0.50, 1.07)	0.4736	0.06 (-0.12, 0.25)	0.4850	
	1/2	267	22.0 (6.06)	267	-1.01 (0.27)	207	22.9 (4.97)	207	-0.67 (0.31)	-0.34 (-1.13, 0.46)	0.4077	-0.08 (-0.26, 0.11)	0.4113	
	Bone-only disease at baseline													0.4722
	Yes	127	22.2 (6.04)	127	-0.98 (0.40)	77	22.9 (5.06)	77	-1.39 (0.49)	0.40 (-0.80, 1.61)	0.5127	0.09 (-0.19, 0.37)	0.5293	
	No	474	22.2 (5.98)	474	-1.10 (0.20)	310	22.9 (5.22)	310	-1.01 (0.25)	-0.10 (-0.72, 0.53)	0.7648	-0.02 (-0.16, 0.12)	0.7671	
	Number of disease sites													0.5265
	1	187	22.6 (5.82)	187	-1.20 (0.32)	113	23.0 (5.25)	113	-1.60 (0.40)	0.40 (-0.59, 1.39)	0.4278	0.09 (-0.14, 0.33)	0.4360	
	2	150	21.9 (5.64)	150	-0.98 (0.38)	90	22.6 (5.50)	90	-1.07 (0.47)	0.09 (-1.08, 1.26)	0.8811	0.02 (-0.24, 0.28)	0.8843	
	>=3	264	22.1 (6.29)	264	-1.04 (0.27)	184	22.9 (4.99)	184	-0.71 (0.32)	-0.33 (-1.13, 0.48)	0.4264	-0.08 (-0.26, 0.11)	0.4304	
	Measureable Disease													0.8133
	Yes	473	22.2 (5.99)	473	-1.06 (0.20)	309	22.9 (5.15)	309	-1.02 (0.25)	-0.05 (-0.67, 0.58)	0.8827	-0.01 (-0.15, 0.13)	0.8837	
	No	128	22.3 (5.98)	128	-1.23 (0.42)	78	22.7 (5.31)	78	-1.35 (0.50)	0.12 (-1.12, 1.36)	0.8492	0.03 (-0.26, 0.31)	0.8573	
	Prior Chemotherapy													0.6810
	Yes	333	22.0 (6.03)	333	-1.20 (0.23)	235	23.0 (5.22)	235	-1.28 (0.28)	0.08 (-0.63, 0.79)	0.8259	0.02 (-0.15, 0.19)	0.8246	
	No	268	22.5 (5.93)	268	-1.15 (0.31)	152	22.7 (5.13)	152	-0.99 (0.38)	-0.16 (-1.04, 0.73)	0.7259	-0.03 (-0.23, 0.17)	0.7503	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.6536
	Aromatase-Inhibitor	112	22.3 (5.79)	112	-0.66 (0.47)	65	23.5 (5.56)	65	-1.16 (0.59)	0.50 (-0.91, 1.91)	0.4828	0.10 (-0.20, 0.41)	0.5127	
	Anti-estrogen	233	21.7 (6.28)	233	-1.26 (0.28)	160	22.3 (5.61)	160	-1.27 (0.34)	0.02 (-0.85, 0.88)	0.9717	0.00 (-0.20, 0.20)	0.9714	
	Other	4	21.8 (4.93)	4	0.73 (1.38)	6	23.1 (4.46)	6	1.93 (1.23)	-1.20 (-4.88, 2.47)	0.5168	-0.37 (-1.66, 0.91)	0.5688	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.6939
A5481008 - Paloma-2	294/ 439 (67.0)	5.5 (3.7, 6.2)	141/ 218 (64.7)	3.7 (1.9, 5.5)	0.87 (0.71, 1.07)	0.2046	
A5481027 - Paloma-4	126/ 166 (75.9)	3.7 (1.9, 4.1)	132/ 171 (77.2)	1.9 (1.8, 3.7)	0.80 (0.63, 1.03)	0.0777	
Disease Site [Stratification]							0.6904
Visceral	206/ 310 (66.5)	3.8 (2.7, 5.7)	138/ 203 (68.0)	3.7 (1.9, 5.5)	0.88 (0.71, 1.10)	0.2990	
Non-Visceral	214/ 295 (72.5)	4.7 (3.7, 6.2)	135/ 186 (72.6)	2.1 (1.9, 3.7)	0.81 (0.65, 1.01)	0.0601	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.5170
De Novo Metastatic	121/ 179 (67.6)	3.7 (2.1, 6.4)	67/ 104 (64.4)	3.7 (1.9, 7.4)	1.02 (0.75, 1.37)	0.9087	
<= 12 Months	89/ 143 (62.2)	7.4 (3.7, 11.1)	63/ 97 (64.9)	3.7 (1.9, 7.5)	0.71 (0.51, 0.99)	0.0476	
> 12 Months	210/ 283 (74.2)	3.8 (3.6, 5.5)	143/ 188 (76.1)	1.9 (1.9, 3.7)	0.85 (0.68, 1.05)	0.1386	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6358
Prior Hormonal Therapy	247/ 352 (70.2)	3.9 (3.7, 5.6)	163/ 229 (71.2)	3.7 (1.9, 4.1)	0.85 (0.70, 1.05)	0.1329	
No Prior Hormonal Therapy	173/ 253 (68.4)	4.9 (3.7, 7.4)	110/ 160 (68.8)	1.9 (1.8, 3.7)	0.85 (0.66, 1.08)	0.1954	
Age							0.8105
<65 years	291/ 412 (70.6)	3.7 (3.7, 5.5)	201/ 284 (70.8)	3.0 (1.9, 3.7)	0.85 (0.71, 1.02)	0.0909	
>=65 years	129/ 193 (66.8)	5.6 (3.8, 7.4)	72/ 105 (68.6)	3.7 (1.9, 5.5)	0.83 (0.62, 1.12)	0.2419	
ECOG Performance Status							0.6411
0	234/ 336 (69.6)	5.0 (3.7, 6.1)	129/ 181 (71.3)	3.7 (1.9, 5.5)	0.89 (0.72, 1.11)	0.3523	
1/2	186/ 269 (69.1)	3.7 (2.7, 5.6)	144/ 208 (69.2)	1.9 (1.9, 3.7)	0.81 (0.65, 1.01)	0.0589	
Bone-only disease at baseline							0.8880
Yes	91/ 127 (71.7)	5.5 (3.7, 7.4)	57/ 79 (72.2)	3.0 (1.9, 5.7)	0.80 (0.57, 1.13)	0.2231	
No	329/ 478 (68.8)	3.9 (3.7, 5.6)	216/ 310 (69.7)	3.3 (1.9, 3.7)	0.85 (0.71, 1.01)	0.0732	
Number of disease sites							0.4477
1	136/ 187 (72.7)	5.1 (3.7, 7.4)	82/ 115 (71.3)	1.9 (1.8, 3.7)	0.81 (0.61, 1.07)	0.1487	
2	100/ 151 (66.2)	5.8 (3.7, 8.1)	67/ 90 (74.4)	3.7 (1.9, 4.1)	0.73 (0.53, 1.01)	0.0557	
>=3	184/ 267 (68.9)	3.7 (2.1, 4.9)	124/ 184 (67.4)	3.7 (1.9, 5.5)	0.94 (0.75, 1.18)	0.6168	
Measureable Disease							0.7463
Yes	327/ 477 (68.6)	3.9 (3.7, 5.7)	217/ 309 (70.2)	3.3 (1.9, 3.7)	0.83 (0.70, 0.99)	0.0399	
No	93/ 128 (72.7)	5.1 (3.7, 6.3)	56/ 80 (70.0)	3.0 (1.9, 7.5)	0.89 (0.63, 1.25)	0.5102	
Prior Chemotherapy							0.3623
Yes	234/ 334 (70.1)	3.9 (3.7, 5.9)	172/ 236 (72.9)	3.0 (1.9, 3.7)	0.79 (0.65, 0.97)	0.0261	
No	186/ 271 (68.6)	4.1 (3.7, 5.6)	101/ 153 (66.0)	3.3 (1.9, 5.5)	0.93 (0.73, 1.19)	0.5918	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1422
Aromatase-Inhibitor	71/ 112 (63.4)	5.5 (3.7, 9.5)	47/ 65 (72.3)	2.1 (1.8, 5.5)	0.63 (0.44, 0.92)	0.0184	
Anti-estrogen	173/ 233 (74.2)	3.7 (2.1, 4.2)	116/ 162 (71.6)	3.7 (1.9, 5.6)	0.98 (0.77, 1.25)	0.8911	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (2.2, NE)	2/ 6 (33.3)	NE (0.9, NE)	1.17 (0.16, 8.36)	0.8756	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Social/Family Well-Being Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.6984
A5481008 - Paloma-2	191/ 439 (43.5)	31.3 (18.8, NE)	90/ 218 (41.3)	24.2 (11.3, NE)	0.90 (0.70, 1.15)	0.4079	
A5481027 - Paloma-4	91/ 166 (54.8)	13.2 (8.0, 19.0)	96/ 171 (56.1)	9.4 (7.4, 14.5)	0.80 (0.60, 1.07)	0.1274	
Disease Site [Stratification]							0.3082
Visceral	143/ 310 (46.1)	18.5 (14.3, 30.4)	91/ 203 (44.8)	13.1 (9.4, 35.7)	0.93 (0.71, 1.21)	0.5993	
Non-Visceral	139/ 295 (47.1)	29.7 (14.9, NE)	95/ 186 (51.1)	12.9 (8.3, 24.2)	0.78 (0.60, 1.02)	0.0686	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.3107
De Novo Metastatic	90/ 179 (50.3)	16.4 (9.4, 35.4)	46/ 104 (44.2)	24.0 (7.4, NE)	1.12 (0.78, 1.61)	0.5438	
<= 12 Months	56/ 143 (39.2)	29.8 (16.6, NE)	42/ 97 (43.3)	11.2 (7.4, NE)	0.72 (0.48, 1.09)	0.1282	
> 12 Months	136/ 283 (48.1)	26.1 (15.4, 34.8)	98/ 188 (52.1)	13.1 (9.4, 22.3)	0.77 (0.59, 1.01)	0.0592	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5718
Prior Hormonal Therapy	159/ 352 (45.2)	25.1 (15.6, 32.7)	110/ 229 (48.0)	11.5 (9.2, 18.9)	0.78 (0.60, 0.99)	0.0443	
No Prior Hormonal Therapy	123/ 253 (48.6)	18.8 (12.8, 35.4)	76/ 160 (47.5)	16.6 (9.2, 36.8)	0.97 (0.73, 1.30)	0.8443	
Age							0.8655
<65 years	190/ 412 (46.1)	20.6 (16.9, 31.3)	136/ 284 (47.9)	12.9 (9.4, 24.0)	0.83 (0.67, 1.04)	0.1105	
>=65 years	92/ 193 (47.7)	17.8 (12.2, 51.6)	50/ 105 (47.6)	16.6 (5.6, NE)	0.93 (0.65, 1.33)	0.7269	
ECOG Performance Status							0.9797
0	151/ 336 (44.9)	30.4 (18.2, 41.7)	86/ 181 (47.5)	18.4 (11.2, 35.7)	0.89 (0.68, 1.16)	0.3967	
1/2	131/ 269 (48.7)	16.9 (13.0, 28.0)	100/ 208 (48.1)	11.2 (7.5, 24.0)	0.84 (0.64, 1.09)	0.1881	
Bone-only disease at baseline							0.3311
Yes	54/ 127 (42.5)	51.6 (19.3, NE)	38/ 79 (48.1)	15.1 (8.3, 36.8)	0.69 (0.44, 1.06)	0.0820	
No	228/ 478 (47.7)	18.2 (14.3, 29.9)	148/ 310 (47.7)	12.9 (9.4, 24.0)	0.89 (0.73, 1.10)	0.3049	
Number of disease sites							0.5110
1	86/ 187 (46.0)	28.0 (15.4, NE)	56/ 115 (48.7)	16.6 (8.3, 36.8)	0.77 (0.55, 1.09)	0.1385	
2	70/ 151 (46.4)	25.1 (11.3, NE)	46/ 90 (51.1)	9.4 (5.6, 24.2)	0.74 (0.51, 1.10)	0.1304	
>=3	126/ 267 (47.2)	17.0 (11.8, 34.0)	84/ 184 (45.7)	14.5 (11.0, 25.8)	0.97 (0.73, 1.28)	0.8516	
Measureable Disease							0.4606
Yes	226/ 477 (47.4)	18.5 (15.1, 29.7)	148/ 309 (47.9)	12.9 (9.4, 24.0)	0.88 (0.71, 1.08)	0.2353	
No	56/ 128 (43.8)	41.7 (18.8, NE)	38/ 80 (47.5)	16.6 (9.2, 36.8)	0.73 (0.47, 1.12)	0.1391	
Prior Chemotherapy							0.4219
Yes	151/ 334 (45.2)	25.1 (15.6, 34.0)	116/ 236 (49.2)	12.9 (9.4, 18.9)	0.77 (0.60, 0.99)	0.0414	
No	131/ 271 (48.3)	18.8 (12.9, 35.4)	70/ 153 (45.8)	22.3 (7.6, 39.3)	0.99 (0.73, 1.32)	0.9165	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8638
Aromatase-Inhibitor	44/ 112 (39.3)	51.6 (14.3, NE)	29/ 65 (44.6)	11.3 (7.4, NE)	0.73 (0.45, 1.16)	0.1824	
Anti-estrogen	112/ 233 (48.1)	19.3 (13.2, 29.9)	80/ 162 (49.4)	11.5 (7.6, 20.5)	0.82 (0.61, 1.11)	0.1977	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (18.2, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (1.0, NE)	0.00 (0.00,)	0.4142	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for TOI Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
TOI Score	Study													0.3970
	A5481008 - Paloma-2	430	63.4 (13.62)	430	-0.51 (0.50)	214	64.3 (13.25)	214	0.47 (0.73)	-0.97 (-2.69, 0.75)	0.2680	-0.09 (-0.26, 0.07)	0.2645	
	A5481027 - Paloma-4	166	65.6 (12.83)	166	-0.35 (0.87)	171	65.1 (12.24)	171	-0.67 (0.89)	0.32 (-2.12, 2.76)	0.7984	0.03 (-0.19, 0.24)	0.7990	
	Disease Site [Stratification]													0.8083
	Visceral	305	63.0 (13.27)	305	0.05 (0.61)	202	65.2 (12.24)	202	0.69 (0.75)	-0.64 (-2.52, 1.24)	0.5041	-0.06 (-0.24, 0.12)	0.5062	
	Non-Visceral	291	65.1 (13.54)	291	-0.56 (0.66)	183	64.1 (13.41)	183	-0.26 (0.83)	-0.30 (-2.35, 1.75)	0.7769	-0.03 (-0.21, 0.16)	0.7801	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.8858
	De Novo Metastatic	174	65.0 (13.06)	174	0.87 (0.77)	104	67.6 (12.12)	104	1.75 (0.95)	-0.88 (-3.19, 1.43)	0.4541	-0.09 (-0.33, 0.16)	0.4785	
	<= 12 Months	143	63.8 (13.11)	143	-1.68 (0.89)	96	62.6 (12.98)	96	-1.72 (1.15)	0.04 (-2.83, 2.91)	0.9778	0.00 (-0.25, 0.26)	0.9776	
	> 12 Months	279	63.6 (13.83)	279	-0.26 (0.69)	185	64.1 (12.85)	185	0.21 (0.84)	-0.47 (-2.59, 1.65)	0.6636	-0.04 (-0.23, 0.14)	0.6662	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.9727
	Prior Hormonal Therapy	350	63.0 (13.84)	350	-0.98 (0.59)	225	63.4 (13.16)	225	-0.50 (0.75)	-0.49 (-2.35, 1.38)	0.6089	-0.04 (-0.21, 0.12)	0.6104	
	No Prior Hormonal Therapy	246	65.4 (12.73)	246	0.57 (0.68)	160	66.4 (12.09)	160	1.01 (0.83)	-0.44 (-2.53, 1.65)	0.6812	-0.04 (-0.24, 0.16)	0.6862	
	Age													0.1334
	<65 years	410	64.3 (13.48)	410	-0.05 (0.55)	284	64.5 (12.62)	284	-0.28 (0.68)	0.22 (-1.48, 1.93)	0.7969	0.02 (-0.13, 0.17)	0.7960	
	>=65 years	186	63.4 (13.33)	186	-0.59 (0.92)	101	65.0 (13.35)	101	1.45 (1.05)	-2.03 (-4.44, 0.37)	0.0975	-0.17 (-0.41, 0.07)	0.1683	
	ECOG Performance Status													0.3186
	0	332	66.2 (12.70)	332	-1.39 (0.62)	179	67.5 (11.61)	179	-1.83 (0.82)	0.45 (-1.57, 2.46)	0.6643	0.04 (-0.14, 0.22)	0.6698	
	1/2	264	61.3 (13.83)	264	1.04 (0.64)	206	62.2 (13.28)	206	2.00 (0.74)	-0.97 (-2.87, 0.94)	0.3213	-0.09 (-0.27, 0.09)	0.3247	
	Bone-only disease at baseline													0.8729
	Yes	127	65.4 (12.96)	127	-0.96 (0.97)	76	63.0 (13.76)	76	-0.32 (1.25)	-0.64 (-3.69, 2.41)	0.6818	-0.06 (-0.34, 0.23)	0.6887	
	No	469	63.7 (13.54)	469	-0.07 (0.50)	309	65.0 (12.55)	309	0.29 (0.62)	-0.36 (-1.91, 1.20)	0.6507	-0.03 (-0.18, 0.11)	0.6532	
	Number of disease sites													0.5579
	1	185	66.0 (13.17)	185	-1.85 (0.80)	112	64.5 (13.16)	112	-0.43 (1.03)	-1.42 (-3.96, 1.12)	0.2718	-0.13 (-0.37, 0.10)	0.2768	
	2	147	64.0 (12.77)	147	-0.06 (0.90)	90	63.9 (12.42)	90	-0.71 (1.12)	0.64 (-2.13, 3.42)	0.6492	0.06 (-0.20, 0.32)	0.6563	
	>=3	264	62.7 (13.84)	264	0.62 (0.66)	183	65.1 (12.82)	183	0.98 (0.80)	-0.37 (-2.39, 1.66)	0.7225	-0.03 (-0.22, 0.15)	0.7240	
	Measureable Disease													0.9317
	Yes	468	63.8 (13.51)	468	-0.14 (0.50)	308	65.0 (12.63)	308	0.25 (0.62)	-0.39 (-1.95, 1.17)	0.6231	-0.04 (-0.18, 0.11)	0.6253	
	No	128	65.0 (13.15)	128	-0.66 (0.99)	77	63.1 (13.43)	77	-0.12 (1.24)	-0.54 (-3.57, 2.49)	0.7267	-0.05 (-0.33, 0.23)	0.7360	
	Prior Chemotherapy													0.5843
	Yes	331	63.1 (13.50)	331	-1.45 (0.61)	234	64.1 (12.54)	234	-0.63 (0.75)	-0.82 (-2.72, 1.08)	0.3975	-0.07 (-0.24, 0.09)	0.3954	
	No	265	65.2 (13.28)	265	1.09 (0.68)	151	65.4 (13.20)	151	1.13 (0.86)	-0.04 (-2.08, 2.00)	0.9680	-0.00 (-0.20, 0.20)	0.9702	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.5411
	Aromatase-Inhibitor	112	63.5 (15.05)	112	-2.20 (1.23)	64	64.6 (13.78)	64	-2.94 (1.63)	0.74 (-3.15, 4.64)	0.7087	0.06 (-0.25, 0.36)	0.7180	
	Anti-estrogen	231	62.8 (13.37)	231	-0.55 (0.69)	159	62.8 (12.96)	159	0.54 (0.85)	-1.08 (-3.24, 1.07)	0.3233	-0.10 (-0.30, 0.10)	0.3202	
	Other	4	67.3 (6.70)	4	2.57 (6.67)	6	72.7 (6.92)	6	-3.70 (6.00)	6.27 (-11.73, 24.27)	0.4901	0.40 (-0.89, 1.68)	0.5432	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=5 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.5112
A5481008 - Paloma-2	275/ 439 (62.6)	7.4 (5.6, 11.0)	131/ 218 (60.1)	9.2 (3.7, 11.3)	0.95 (0.77, 1.17)	0.6934	
A5481027 - Paloma-4	108/ 166 (65.1)	6.1 (4.0, 9.6)	101/ 171 (59.1)	8.7 (5.5, 14.8)	1.06 (0.81, 1.39)	0.6508	
Disease Site [Stratification]							0.3698
Visceral	187/ 310 (60.3)	7.4 (5.6, 11.2)	119/ 203 (58.6)	6.0 (3.8, 11.3)	0.92 (0.73, 1.17)	0.5319	
Non-Visceral	196/ 295 (66.4)	6.0 (4.1, 9.5)	113/ 186 (60.8)	9.3 (5.6, 16.6)	1.08 (0.85, 1.36)	0.5161	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.7951
De Novo Metastatic	109/ 179 (60.9)	8.3 (5.6, 15.7)	67/ 104 (64.4)	8.7 (5.6, 16.7)	0.91 (0.67, 1.24)	0.5820	
<= 12 Months	93/ 143 (65.0)	5.6 (2.0, 9.3)	56/ 97 (57.7)	5.6 (2.0, 16.6)	1.07 (0.76, 1.50)	0.6736	
> 12 Months	181/ 283 (64.0)	7.6 (5.6, 11.2)	109/ 188 (58.0)	9.3 (5.5, 14.8)	0.98 (0.77, 1.25)	0.9320	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6079
Prior Hormonal Therapy	228/ 352 (64.8)	6.1 (4.5, 9.4)	133/ 229 (58.1)	9.2 (5.5, 12.0)	1.02 (0.82, 1.27)	0.8200	
No Prior Hormonal Therapy	155/ 253 (61.3)	8.8 (5.6, 14.1)	99/ 160 (61.9)	8.7 (5.5, 14.8)	0.95 (0.74, 1.23)	0.7328	
Age							0.5116
<65 years	255/ 412 (61.9)	7.4 (5.6, 11.2)	166/ 284 (58.5)	9.2 (5.5, 11.9)	0.96 (0.79, 1.17)	0.7586	
>=65 years	128/ 193 (66.3)	6.7 (4.5, 9.2)	66/ 105 (62.9)	7.5 (3.7, 14.9)	1.07 (0.79, 1.46)	0.6437	
ECOG Performance Status							0.3733
0	226/ 336 (67.3)	6.0 (3.9, 7.8)	125/ 181 (69.1)	5.5 (3.7, 7.4)	0.89 (0.71, 1.11)	0.3545	
1/2	157/ 269 (58.4)	9.4 (5.7, 15.8)	107/ 208 (51.4)	12.9 (9.2, 18.7)	1.08 (0.84, 1.38)	0.5548	
Bone-only disease at baseline							0.4780
Yes	89/ 127 (70.1)	6.2 (3.7, 11.1)	46/ 79 (58.2)	9.2 (3.6, 20.3)	1.07 (0.74, 1.54)	0.6886	
No	294/ 478 (61.5)	7.4 (5.7, 9.4)	186/ 310 (60.0)	8.7 (5.6, 11.9)	0.97 (0.80, 1.17)	0.7882	
Number of disease sites							0.3818
1	131/ 187 (70.1)	6.2 (3.7, 9.5)	66/ 115 (57.4)	9.2 (3.7, 20.3)	1.11 (0.82, 1.50)	0.4797	
2	94/ 151 (62.3)	5.8 (3.7, 11.3)	56/ 90 (62.2)	7.4 (3.7, 14.8)	0.99 (0.70, 1.38)	0.9469	
>=3	158/ 267 (59.2)	9.0 (5.7, 15.2)	110/ 184 (59.8)	8.7 (5.5, 12.9)	0.92 (0.72, 1.18)	0.5324	
Measureable Disease							0.3811
Yes	294/ 477 (61.6)	7.4 (5.6, 9.4)	186/ 309 (60.2)	7.6 (5.6, 11.9)	0.96 (0.80, 1.16)	0.7448	
No	89/ 128 (69.5)	6.2 (3.7, 11.1)	46/ 80 (57.5)	9.3 (3.7, 20.3)	1.10 (0.77, 1.58)	0.5791	
Prior Chemotherapy							0.2704
Yes	222/ 334 (66.5)	5.8 (3.9, 9.2)	138/ 236 (58.5)	7.4 (3.8, 12.9)	1.07 (0.86, 1.33)	0.4972	
No	161/ 271 (59.4)	9.1 (6.0, 15.4)	94/ 153 (61.4)	9.2 (5.6, 14.8)	0.89 (0.69, 1.16)	0.4094	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5468
Aromatase-Inhibitor	77/ 112 (68.8)	6.9 (5.5, 11.0)	43/ 65 (66.2)	3.8 (2.1, 12.9)	0.88 (0.60, 1.29)	0.5440	
Anti-estrogen	147/ 233 (63.1)	5.8 (3.7, 9.9)	88/ 162 (54.3)	9.4 (5.6, 16.6)	1.12 (0.86, 1.47)	0.3804	
Other	2/ 4 (50.0)	NE (1.0, NE)	3/ 6 (50.0)	NE (1.0, NE)	0.88 (0.15, 5.30)	0.9004	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to TOI Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.7322
A5481008 - Paloma-2	122/ 439 (27.8)	NE (40.5, NE)	52/ 218 (23.9)	NE (37.2, NE)	1.00 (0.73, 1.39)	0.9741	
A5481027 - Paloma-4	57/ 166 (34.3)	NE (35.6, NE)	44/ 171 (25.7)	NE (38.7, NE)	1.10 (0.74, 1.63)	0.6269	
Disease Site [Stratification]							0.7985
Visceral	81/ 310 (26.1)	NE (NE, NE)	43/ 203 (21.2)	NE (NE, NE)	1.09 (0.75, 1.59)	0.6438	
Non-Visceral	98/ 295 (33.2)	47.6 (39.4, NE)	53/ 186 (28.5)	NE (34.2, NE)	1.00 (0.71, 1.40)	0.9914	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.6331
De Novo Metastatic	51/ 179 (28.5)	47.6 (39.1, NE)	21/ 104 (20.2)	NE (35.3, NE)	1.26 (0.76, 2.10)	0.3706	
<= 12 Months	44/ 143 (30.8)	39.4 (24.9, NE)	25/ 97 (25.8)	38.7 (16.8, NE)	1.05 (0.63, 1.74)	0.8466	
> 12 Months	84/ 283 (29.7)	NE (NE, NE)	50/ 188 (26.6)	NE (NE, NE)	0.89 (0.62, 1.27)	0.5272	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.8456
Prior Hormonal Therapy	105/ 352 (29.8)	NE (40.5, NE)	57/ 229 (24.9)	NE (38.7, NE)	1.02 (0.73, 1.42)	0.9001	
No Prior Hormonal Therapy	74/ 253 (29.2)	NE (39.4, NE)	39/ 160 (24.4)	NE (37.2, NE)	1.06 (0.72, 1.57)	0.7594	
Age							0.1795
<65 years	119/ 412 (28.9)	NE (40.5, NE)	73/ 284 (25.7)	NE (37.2, NE)	0.93 (0.69, 1.25)	0.6358	
>=65 years	60/ 193 (31.1)	NE (39.1, NE)	23/ 105 (21.9)	NE (NE, NE)	1.38 (0.84, 2.29)	0.1980	
ECOG Performance Status							0.4336
0	107/ 336 (31.8)	NE (39.4, NE)	55/ 181 (30.4)	NE (37.2, NE)	0.97 (0.70, 1.35)	0.8719	
1/2	72/ 269 (26.8)	47.6 (39.6, NE)	41/ 208 (19.7)	NE (NE, NE)	1.13 (0.77, 1.67)	0.5194	
Bone-only disease at baseline							0.8318
Yes	43/ 127 (33.9)	NE (31.0, NE)	22/ 79 (27.8)	NE (25.4, NE)	0.95 (0.56, 1.60)	0.8480	
No	136/ 478 (28.5)	NE (40.5, NE)	74/ 310 (23.9)	NE (NE, NE)	1.07 (0.80, 1.42)	0.6428	
Number of disease sites							0.2682
1	69/ 187 (36.9)	40.5 (30.8, NE)	35/ 115 (30.4)	NE (29.5, NE)	1.01 (0.67, 1.52)	0.9748	
2	36/ 151 (23.8)	NE (47.6, NE)	25/ 90 (27.8)	NE (NE, NE)	0.77 (0.45, 1.30)	0.3350	
>=3	74/ 267 (27.7)	NE (39.6, NE)	36/ 184 (19.6)	NE (37.2, NE)	1.26 (0.84, 1.88)	0.2610	
Measureable Disease							0.9487
Yes	137/ 477 (28.7)	NE (39.6, NE)	75/ 309 (24.3)	NE (NE, NE)	1.06 (0.79, 1.41)	0.6847	
No	42/ 128 (32.8)	NE (31.0, NE)	21/ 80 (26.3)	NE (29.5, NE)	0.98 (0.58, 1.67)	0.9466	
Prior Chemotherapy							0.1325
Yes	102/ 334 (30.5)	NE (39.4, NE)	67/ 236 (28.4)	NE (38.7, NE)	0.91 (0.67, 1.25)	0.5894	
No	77/ 271 (28.4)	47.6 (39.1, NE)	29/ 153 (19.0)	NE (37.2, NE)	1.33 (0.87, 2.05)	0.1860	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9476
Aromatase-Inhibitor	37/ 112 (33.0)	NE (31.0, NE)	20/ 65 (30.8)	NE (18.7, NE)	0.90 (0.52, 1.56)	0.7229	
Anti-estrogen	65/ 233 (27.9)	NE (40.5, NE)	37/ 162 (22.8)	NE (38.7, NE)	1.06 (0.70, 1.60)	0.7922	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (7.4, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (1.9, NE)	1.22 (0.08, 19.86)	0.8864	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) of Change from Baseline for Breast Cancer Subscale (BCS) Score - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Placebo + Letrozole (N=389) Baseline N	Baseline Mean (SD)	N[1]	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)[2]	p-Value	Interaction p-Value [3]
Breast Cancer Subscale (BCS) Score	Study													0.8560
	A5481008 - Paloma-2	434	24.0 (5.62)	434	0.06 (0.20)	216	24.2 (5.46)	216	0.72 (0.30)	-0.66 (-1.36, 0.04)	0.0628	-0.16 (-0.32, 0.01)	0.0606	
	A5481027 - Paloma-4	166	24.3 (5.10)	166	0.20 (0.29)	171	23.7 (5.08)	171	0.77 (0.30)	-0.56 (-1.39, 0.26)	0.1792	-0.15 (-0.36, 0.07)	0.1807	
	Disease Site [Stratification]													0.5576
	Visceral	306	23.5 (5.39)	306	0.36 (0.25)	203	24.1 (5.03)	203	0.91 (0.31)	-0.54 (-1.32, 0.23)	0.1682	-0.12 (-0.30, 0.05)	0.1707	
	Non-Visceral	294	24.7 (5.50)	294	-0.21 (0.24)	184	23.8 (5.58)	184	0.65 (0.31)	-0.87 (-1.62, -0.11)	0.0243	-0.21 (-0.39, -0.02)	0.0275	
	Disease-Free Interval [Stratification]													0.9329
	De Novo Metastatic	176	25.1 (5.23)	176	0.16 (0.32)	104	25.4 (4.90)	104	1.00 (0.40)	-0.84 (-1.81, 0.12)	0.0872	-0.20 (-0.44, 0.04)	0.1084	
	<= 12 Months	143	23.9 (5.43)	143	-0.42 (0.34)	97	22.9 (5.69)	97	0.22 (0.44)	-0.64 (-1.74, 0.46)	0.2546	-0.15 (-0.41, 0.11)	0.2490	
	> 12 Months	281	23.5 (5.58)	281	0.31 (0.26)	186	23.7 (5.14)	186	0.93 (0.31)	-0.62 (-1.41, 0.17)	0.1262	-0.14 (-0.33, 0.04)	0.1305	
	Hormonal Therapy [Stratification]													0.8361
	Prior Hormonal Therapy	350	23.4 (5.54)	350	0.09 (0.23)	227	23.3 (5.40)	227	0.72 (0.29)	-0.63 (-1.35, 0.09)	0.0867	-0.15 (-0.31, 0.02)	0.0886	
	No Prior Hormonal Therapy	250	25.1 (5.23)	250	0.05 (0.26)	160	24.9 (5.01)	160	0.80 (0.32)	-0.74 (-1.55, 0.07)	0.0725	-0.18 (-0.38, 0.02)	0.0788	
	Age													0.6813
	<65 years	410	24.2 (5.41)	410	0.11 (0.21)	284	23.7 (5.33)	284	0.70 (0.25)	-0.59 (-1.23, 0.05)	0.0718	-0.14 (-0.29, 0.01)	0.0704	
	>=65 years	190	23.9 (5.62)	190	0.08 (0.40)	103	24.7 (5.14)	103	0.92 (0.45)	-0.84 (-1.87, 0.18)	0.1075	-0.16 (-0.40, 0.08)	0.1865	
	ECOG Performance Status													0.7154
	0	334	24.4 (5.34)	334	-0.20 (0.24)	180	24.2 (5.12)	180	0.51 (0.32)	-0.72 (-1.49, 0.06)	0.0691	-0.16 (-0.35, 0.02)	0.0755	
	1/2	266	23.7 (5.63)	266	0.41 (0.25)	207	23.8 (5.45)	207	0.93 (0.30)	-0.51 (-1.27, 0.24)	0.1832	-0.12 (-0.30, 0.06)	0.1870	
	Bone-only disease at baseline													0.3782
	Yes	127	24.7 (5.43)	127	-0.54 (0.38)	77	23.6 (5.90)	77	0.60 (0.48)	-1.14 (-2.31, 0.03)	0.0564	-0.27 (-0.55, 0.02)	0.0637	
	No	473	23.9 (5.48)	473	0.26 (0.20)	310	24.0 (5.14)	310	0.80 (0.24)	-0.55 (-1.15, 0.06)	0.0764	-0.13 (-0.27, 0.02)	0.0794	
	Number of disease sites													0.3455
	1	185	24.4 (5.36)	185	-0.67 (0.32)	113	23.8 (5.67)	113	0.51 (0.41)	-1.18 (-2.18, -0.17)	0.0216	-0.27 (-0.51, -0.04)	0.0236	
	2	150	23.9 (5.59)	150	0.58 (0.34)	90	23.3 (5.02)	90	0.71 (0.42)	-0.12 (-1.17, 0.92)	0.8204	-0.03 (-0.29, 0.23)	0.8258	
	>=3	265	23.9 (5.50)	265	0.37 (0.26)	184	24.4 (5.17)	184	0.89 (0.32)	-0.52 (-1.32, 0.28)	0.2034	-0.12 (-0.31, 0.07)	0.2063	
	Measureable Disease													0.2645
	Yes	472	23.9 (5.47)	472	0.25 (0.20)	309	24.0 (5.15)	309	0.76 (0.24)	-0.52 (-1.12, 0.09)	0.0946	-0.12 (-0.26, 0.02)	0.0974	
	No	128	24.6 (5.49)	128	-0.55 (0.38)	78	23.7 (5.85)	78	0.72 (0.48)	-1.26 (-2.43, -0.10)	0.0332	-0.29 (-0.58, -0.01)	0.0414	
	Prior Chemotherapy													0.5140
	Yes	332	23.5 (5.52)	332	-0.11 (0.23)	235	23.5 (5.13)	235	0.73 (0.28)	-0.84 (-1.56, -0.13)	0.0209	-0.20 (-0.37, -0.03)	0.0202	
	No	268	24.8 (5.34)	268	0.33 (0.28)	152	24.7 (5.47)	152	0.81 (0.35)	-0.48 (-1.30, 0.33)	0.2463	-0.11 (-0.31, 0.09)	0.2876	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy													0.8908
	Aromatase-Inhibitor	112	23.3 (5.92)	112	0.17 (0.43)	65	23.7 (5.49)	65	0.63 (0.55)	-0.45 (-1.77, 0.86)	0.4993	-0.10 (-0.41, 0.21)	0.5227	
	Anti-estrogen	231	23.5 (5.39)	231	0.08 (0.28)	160	23.0 (5.44)	160	0.91 (0.34)	-0.83 (-1.70, 0.04)	0.0608	-0.19 (-0.40, 0.01)	0.0590	
	Other	4	22.8 (3.59)	4	1.65 (2.52)	6	25.7 (2.50)	6	1.97 (2.43)	-0.32 (-7.39, 6.76)	0.9295	-0.05 (-1.32, 1.21)	0.9375	

Analysis based on repeated measures mixed-effects model with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, baseline value and study as covariate.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.
[1] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.
[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
[3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=15% - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.3582
A5481008 - Paloma-2	130/ 439 (29.6)	NE (NE, NE)	51/ 218 (23.4)	NE (35.3, NE)	1.18 (0.86, 1.64)	0.3084	
A5481027 - Paloma-4	53/ 166 (31.9)	NE (26.8, NE)	48/ 171 (28.1)	NE (25.8, NE)	0.93 (0.63, 1.37)	0.7118	
Disease Site [Stratification]							0.2037
Visceral	81/ 310 (26.1)	NE (NE, NE)	52/ 203 (25.6)	52.8 (52.8, NE)	0.91 (0.64, 1.29)	0.6037	
Non-Visceral	102/ 295 (34.6)	NE (37.2, NE)	47/ 186 (25.3)	NE (31.8, NE)	1.25 (0.88, 1.77)	0.2120	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4032
De Novo Metastatic	55/ 179 (30.7)	NE (47.6, NE)	23/ 104 (22.1)	NE (35.3, NE)	1.33 (0.82, 2.17)	0.2461	
<= 12 Months	45/ 143 (31.5)	NE (20.9, NE)	24/ 97 (24.7)	52.8 (22.3, 52.8)	1.27 (0.77, 2.11)	0.3507	
> 12 Months	83/ 283 (29.3)	NE (NE, NE)	52/ 188 (27.7)	NE (31.8, NE)	0.89 (0.62, 1.26)	0.5055	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5935
Prior Hormonal Therapy	108/ 352 (30.7)	NE (NE, NE)	55/ 229 (24.0)	52.8 (31.8, NE)	1.15 (0.83, 1.61)	0.3922	
No Prior Hormonal Therapy	75/ 253 (29.6)	NE (47.6, NE)	44/ 160 (27.5)	NE (35.3, NE)	0.97 (0.66, 1.41)	0.8708	
Age							0.3475
<65 years	118/ 412 (28.6)	NE (NE, NE)	72/ 284 (25.4)	52.8 (35.3, NE)	1.00 (0.74, 1.34)	0.9823	
>=65 years	65/ 193 (33.7)	NE (36.4, NE)	27/ 105 (25.7)	NE (26.3, NE)	1.23 (0.77, 1.95)	0.3801	
ECOG Performance Status							0.4813
0	104/ 336 (31.0)	NE (NE, NE)	53/ 181 (29.3)	52.8 (52.8, NE)	1.01 (0.72, 1.41)	0.9560	
1/2	79/ 269 (29.4)	NE (47.6, NE)	46/ 208 (22.1)	NE (31.3, NE)	1.16 (0.81, 1.68)	0.4214	
Bone-only disease at baseline							0.2127
Yes	45/ 127 (35.4)	NE (27.7, NE)	16/ 79 (20.3)	NE (31.8, NE)	1.52 (0.85, 2.73)	0.1524	
No	138/ 478 (28.9)	NE (NE, NE)	83/ 310 (26.8)	52.8 (35.3, NE)	0.99 (0.75, 1.30)	0.9309	
Number of disease sites							0.6602
1	66/ 187 (35.3)	NE (35.8, NE)	31/ 115 (27.0)	NE (29.4, NE)	1.16 (0.75, 1.78)	0.5113	
2	42/ 151 (27.8)	NE (47.6, NE)	25/ 90 (27.8)	NE (31.3, NE)	0.93 (0.56, 1.54)	0.7852	
>=3	75/ 267 (28.1)	NE (NE, NE)	43/ 184 (23.4)	52.8 (35.3, NE)	1.11 (0.76, 1.61)	0.5966	
Measureable Disease							0.3394
Yes	139/ 477 (29.1)	NE (NE, NE)	82/ 309 (26.5)	52.8 (35.3, NE)	1.00 (0.76, 1.32)	0.9743	
No	44/ 128 (34.4)	NE (35.8, NE)	17/ 80 (21.3)	NE (31.8, NE)	1.42 (0.80, 2.52)	0.2280	
Prior Chemotherapy							0.4857
Yes	101/ 334 (30.2)	NE (NE, NE)	63/ 236 (26.7)	52.8 (31.8, NE)	1.03 (0.74, 1.41)	0.8739	
No	82/ 271 (30.3)	NE (47.6, NE)	36/ 153 (23.5)	NE (35.3, NE)	1.17 (0.79, 1.73)	0.4434	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9297
Aromatase-Inhibitor	33/ 112 (29.5)	NE (26.0, NE)	16/ 65 (24.6)	NE (25.8, NE)	0.96 (0.53, 1.77)	0.8980	
Anti-estrogen	72/ 233 (30.9)	NE (NE, NE)	37/ 162 (22.8)	52.8 (52.8, NE)	1.31 (0.88, 1.97)	0.1827	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (14.8, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (5.6, NE)	0.65 (0.03, 12.02)	0.7680	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

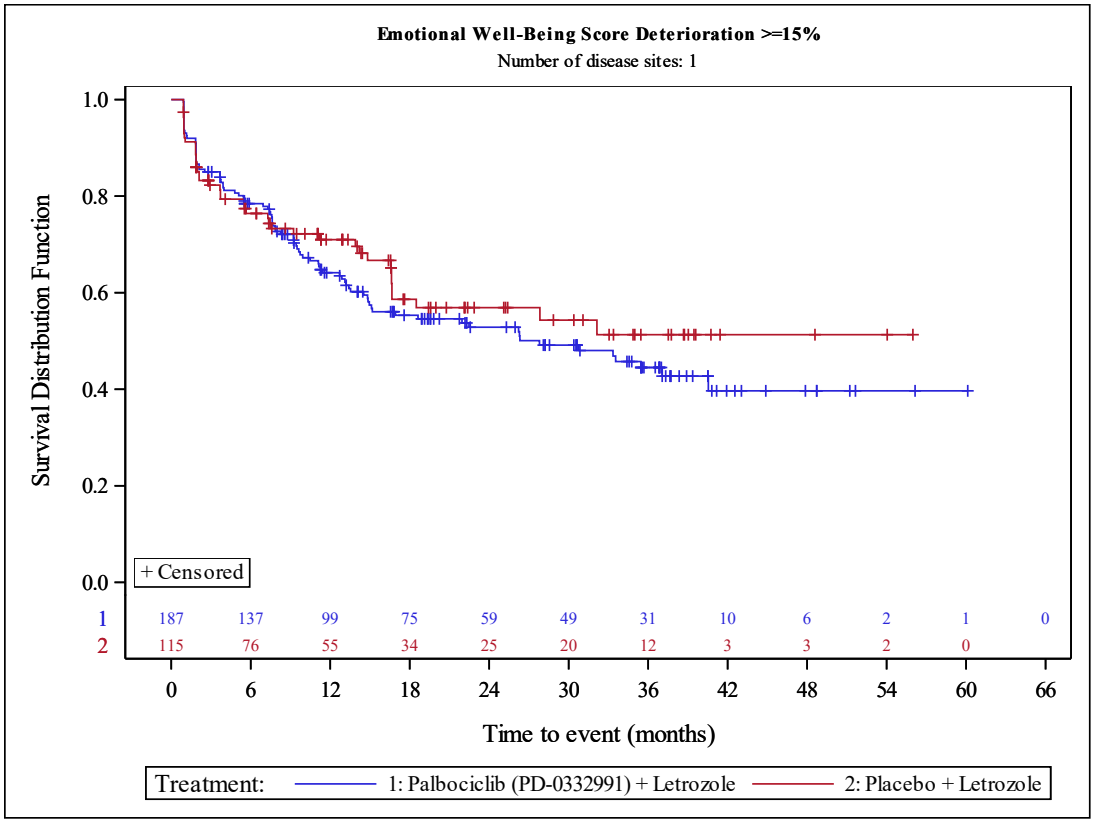
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2 - Subgroup analysis
PRO Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=605) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=605) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=389) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=389) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.3713
A5481008 - Paloma-2	294/ 439 (67.0)	5.6 (3.9, 7.5)	122/ 218 (56.0)	7.5 (5.5, 12.9)	1.20 (0.97, 1.49)	0.0770	
A5481027 - Paloma-4	104/ 166 (62.7)	7.6 (5.6, 9.6)	95/ 171 (55.6)	7.4 (3.9, 15.1)	1.03 (0.78, 1.36)	0.8320	
Disease Site [Stratification]							0.0356
Visceral	182/ 310 (58.7)	7.6 (5.6, 11.1)	116/ 203 (57.1)	5.7 (3.7, 13.0)	0.96 (0.76, 1.21)	0.7435	
Non-Visceral	216/ 295 (73.2)	5.5 (3.7, 5.8)	101/ 186 (54.3)	11.0 (5.6, 20.0)	1.35 (1.06, 1.71)	0.0130	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.8160
De Novo Metastatic	119/ 179 (66.5)	5.7 (3.7, 9.7)	55/ 104 (52.9)	11.0 (3.9, 35.3)	1.24 (0.90, 1.71)	0.1559	
<= 12 Months	98/ 143 (68.5)	5.6 (1.9, 7.9)	54/ 97 (55.7)	5.6 (3.6, 18.4)	1.21 (0.86, 1.71)	0.2592	
> 12 Months	181/ 283 (64.0)	7.4 (5.5, 9.8)	108/ 188 (57.4)	7.5 (5.6, 13.0)	1.05 (0.82, 1.34)	0.6753	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6656
Prior Hormonal Therapy	226/ 352 (64.2)	5.8 (4.4, 7.9)	128/ 229 (55.9)	9.1 (5.6, 13.2)	1.10 (0.88, 1.37)	0.3954	
No Prior Hormonal Therapy	172/ 253 (68.0)	5.7 (3.8, 9.6)	89/ 160 (55.6)	7.4 (3.8, 15.1)	1.19 (0.92, 1.54)	0.1636	
Age							0.1907
<65 years	269/ 412 (65.3)	7.4 (5.6, 9.2)	162/ 284 (57.0)	7.4 (5.5, 12.9)	1.05 (0.86, 1.28)	0.5950	
>=65 years	129/ 193 (66.8)	5.6 (3.8, 7.4)	55/ 105 (52.4)	9.4 (5.0, 33.6)	1.41 (1.02, 1.95)	0.0355	
ECOG Performance Status							0.9784
0	225/ 336 (67.0)	6.5 (4.4, 9.2)	106/ 181 (58.6)	7.4 (5.6, 13.2)	1.13 (0.90, 1.43)	0.2791	
1/2	173/ 269 (64.3)	5.7 (3.8, 9.2)	111/ 208 (53.4)	7.5 (3.8, 14.8)	1.16 (0.91, 1.47)	0.2357	
Bone-only disease at baseline							0.1940
Yes	99/ 127 (78.0)	3.9 (1.9, 5.6)	44/ 79 (55.7)	5.7 (3.7, 22.2)	1.29 (0.90, 1.86)	0.1515	
No	299/ 478 (62.6)	7.5 (5.6, 9.3)	173/ 310 (55.8)	7.5 (5.6, 12.9)	1.09 (0.90, 1.31)	0.3759	
Number of disease sites							0.1609
1	146/ 187 (78.1)	3.9 (2.1, 5.6)	66/ 115 (57.4)	7.4 (3.7, 18.4)	1.36 (1.01, 1.83)	0.0368	
2	99/ 151 (65.6)	5.7 (3.8, 9.4)	52/ 90 (57.8)	11.0 (5.6, 13.2)	1.13 (0.80, 1.59)	0.4697	
>=3	153/ 267 (57.3)	9.3 (5.7, 16.6)	99/ 184 (53.8)	7.4 (3.8, 20.3)	0.99 (0.77, 1.28)	0.9641	
Measureable Disease							0.1636
Yes	299/ 477 (62.7)	7.4 (5.6, 9.3)	173/ 309 (56.0)	7.5 (5.6, 12.9)	1.08 (0.90, 1.31)	0.3943	
No	99/ 128 (77.3)	3.9 (2.3, 5.6)	44/ 80 (55.0)	11.0 (3.7, 22.2)	1.33 (0.92, 1.90)	0.1179	
Prior Chemotherapy							0.8995
Yes	221/ 334 (66.2)	5.8 (4.4, 8.3)	134/ 236 (56.8)	7.4 (5.5, 13.0)	1.12 (0.90, 1.40)	0.2898	
No	177/ 271 (65.3)	5.7 (3.9, 9.7)	83/ 153 (54.2)	9.4 (3.9, 16.8)	1.16 (0.90, 1.51)	0.2266	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6241
Aromatase-Inhibitor	73/ 112 (65.2)	5.6 (4.2, 11.0)	38/ 65 (58.5)	9.1 (3.7, 14.8)	1.00 (0.67, 1.49)	0.9903	
Anti-estrogen	148/ 233 (63.5)	5.8 (3.8, 9.2)	88/ 162 (54.3)	9.2 (5.6, 18.4)	1.15 (0.88, 1.51)	0.2956	
Other	3/ 4 (75.0)	5.2 (1.0, NE)	2/ 6 (33.3)	20.0 (1.0, 20.0)	2.40 (0.39, 14.52)	0.3276	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Assuming proportional hazards, hazard ratio less than 1 indicates reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Letrozole.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test.
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

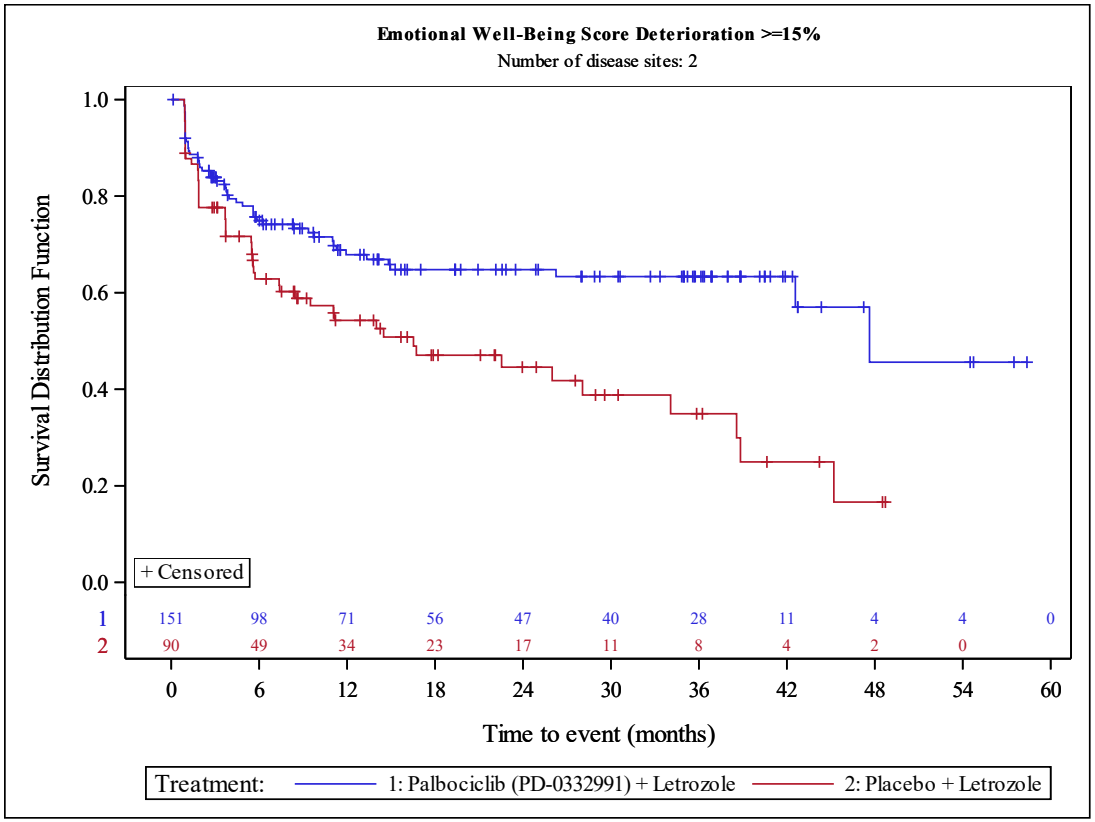
Anhang 4-G 2.14.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



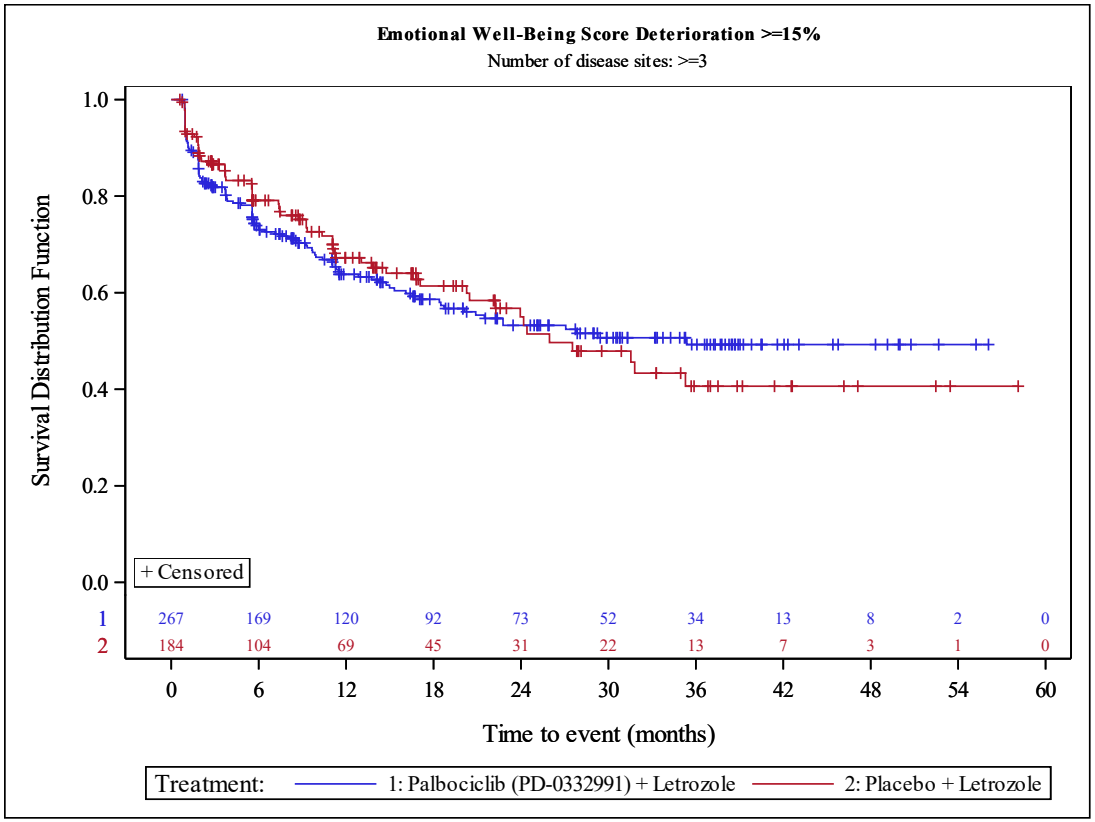
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



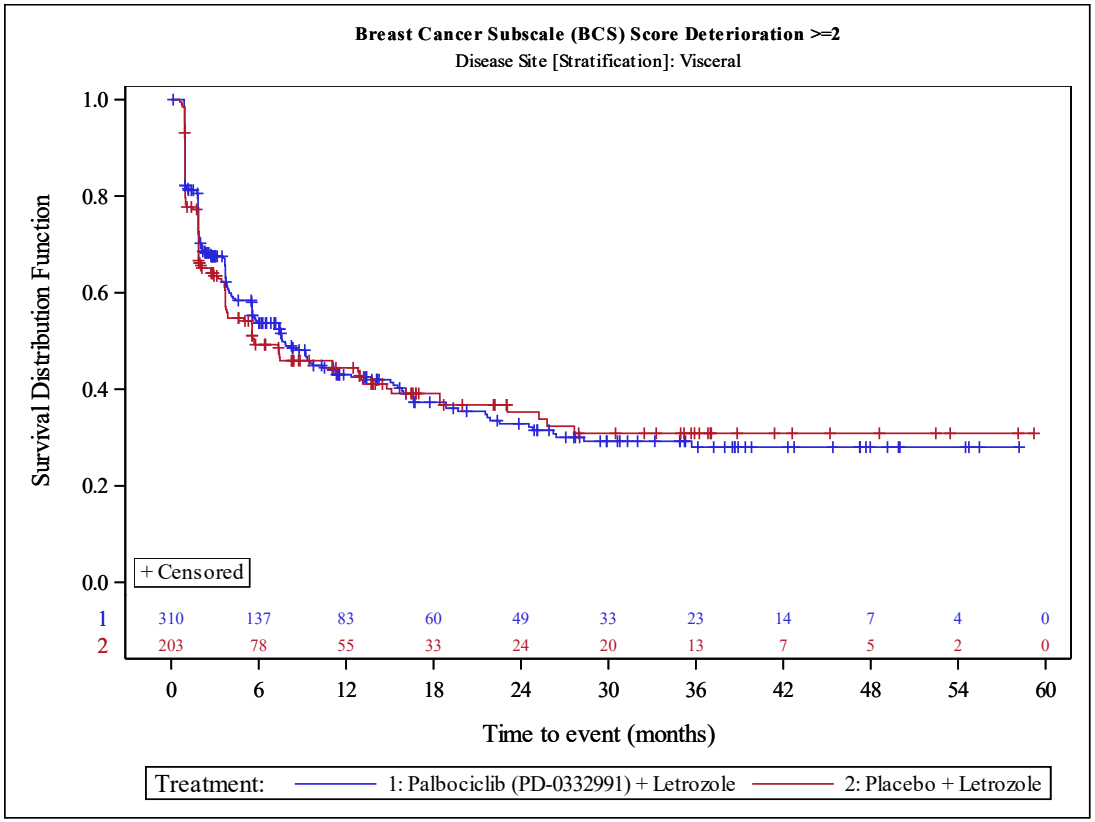
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Emotional Well-Being Score Deterioration >=15%
PRO Analysis Set



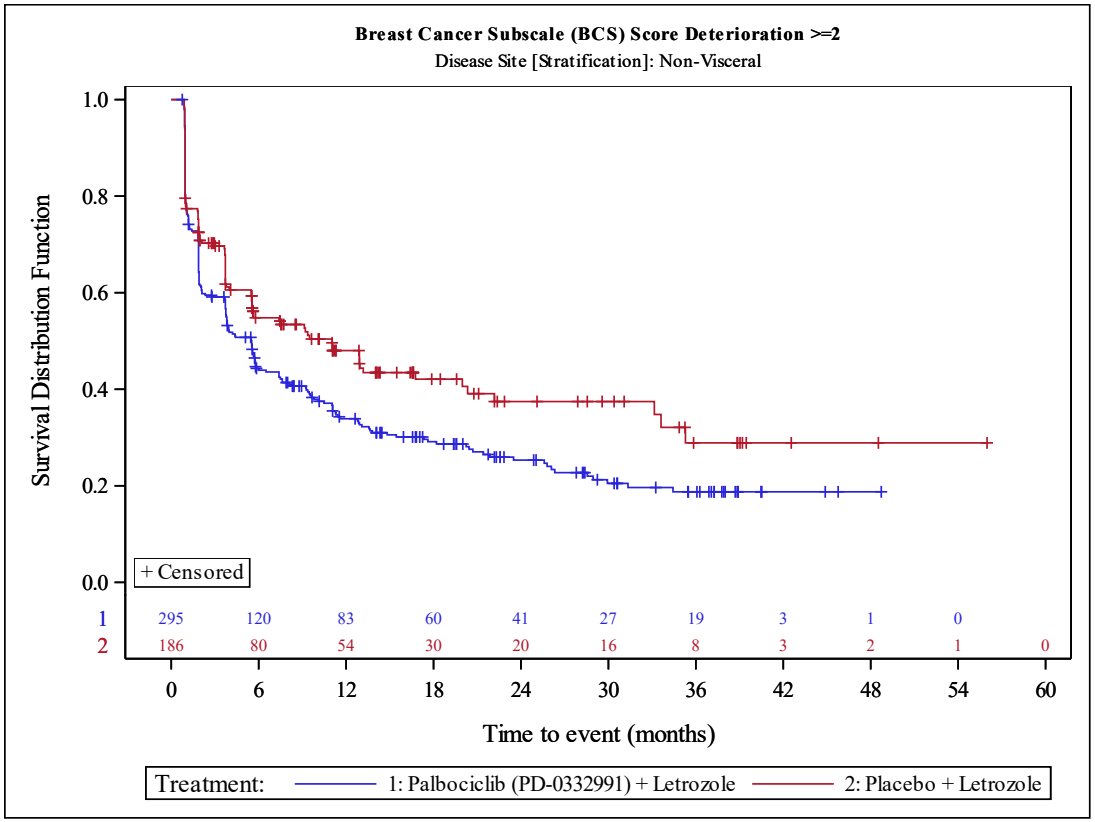
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to Breast Cancer Subscale (BCS) Score Deterioration >=2
PRO Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.15: Subgruppenergebnisse Unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-G 2.15.1: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

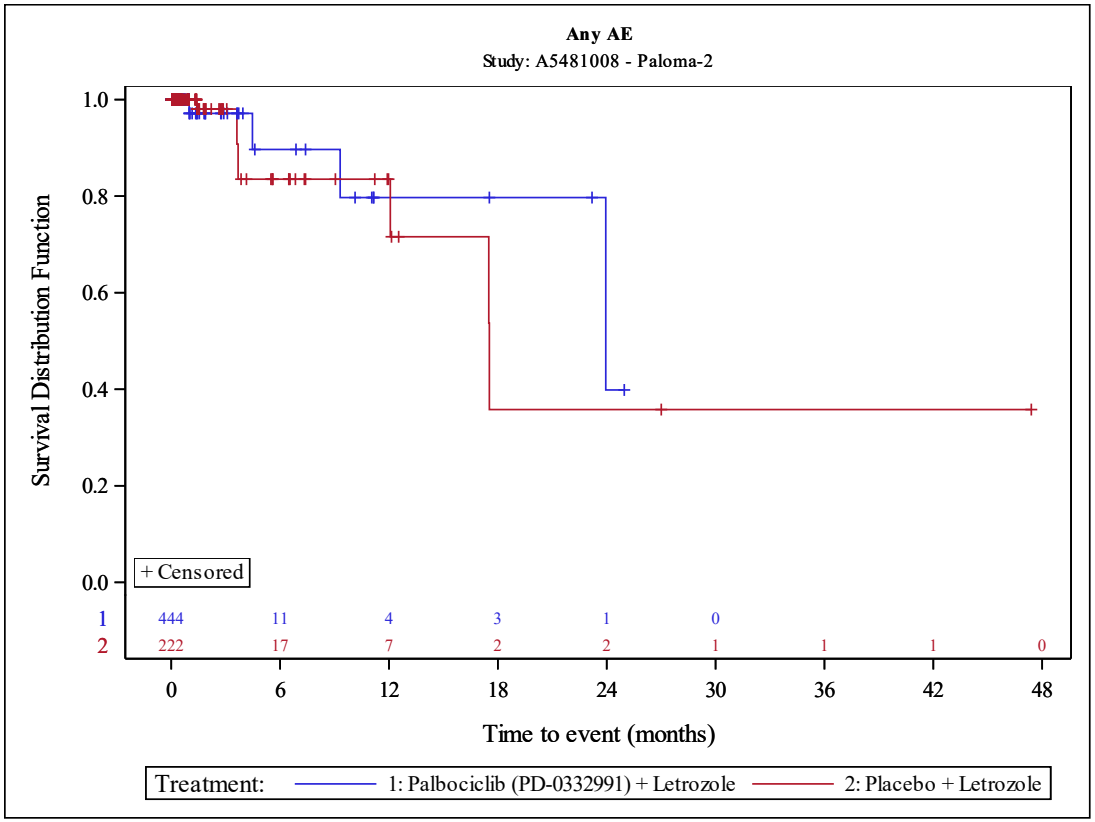
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.0002
A5481008 - Paloma-2	440/ 444 (99.1)	0.4 (0.3, 0.5)	214/ 222 (96.4)	0.4 (0.3, 0.5)	1.49 (1.26, 1.77)	<.0001	
A5481027 - Paloma-4	168/ 168 (100.0)	0.5 (NE, NE)	155/ 171 (90.6)	1.0 (0.7, 1.4)	4.16 (3.12, 5.55)	<.0001	
Disease Site [Stratification]							0.3989
Visceral	309/ 311 (99.4)	0.5 (0.4, 0.5)	191/ 207 (92.3)	0.5 (0.4, 0.7)	1.84 (1.50, 2.27)	<.0001	
Non-Visceral	299/ 301 (99.3)	0.5 (0.4, 0.5)	178/ 186 (95.7)	0.6 (0.5, 1.0)	2.16 (1.74, 2.67)	<.0001	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2209
De Novo Metastatic	180/ 182 (98.9)	0.5 (0.4, 0.5)	103/ 106 (97.2)	0.5 (0.4, 0.9)	1.74 (1.33, 2.29)	0.0002	
<= 12 Months	144/ 144 (100.0)	0.5 (0.4, 0.5)	89/ 98 (90.8)	0.7 (0.5, 1.4)	2.46 (1.80, 3.38)	<.0001	
> 12 Months	284/ 286 (99.3)	0.5 (0.4, 0.5)	177/ 189 (93.7)	0.5 (0.4, 0.6)	1.99 (1.61, 2.46)	<.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.2766
Prior Hormonal Therapy	353/ 354 (99.7)	0.4 (0.4, 0.5)	214/ 231 (92.6)	0.5 (0.5, 0.7)	2.03 (1.68, 2.46)	<.0001	
No Prior Hormonal Therapy	255/ 258 (98.8)	0.5 (NE, NE)	155/ 162 (95.7)	0.6 (0.5, 0.9)	1.95 (1.55, 2.46)	<.0001	
Age							0.7503
<65 years	414/ 417 (99.3)	0.5 (NE, NE)	268/ 288 (93.1)	0.5 (0.5, 0.8)	2.01 (1.69, 2.40)	<.0001	
>=65 years	194/ 195 (99.5)	0.4 (0.3, 0.5)	101/ 105 (96.2)	0.6 (0.4, 1.0)	1.90 (1.45, 2.48)	<.0001	
ECOG Performance Status							0.4949
0	338/ 340 (99.4)	0.5 (0.4, 0.5)	173/ 183 (94.5)	0.6 (0.5, 1.0)	2.12 (1.71, 2.62)	<.0001	
1/2	270/ 272 (99.3)	0.5 (0.4, 0.5)	196/ 210 (93.3)	0.5 (0.5, 0.7)	1.88 (1.53, 2.31)	<.0001	
Bone-only disease at baseline							0.0895
Yes	129/ 129 (100.0)	0.4 (0.3, 0.5)	75/ 79 (94.9)	0.9 (0.4, 1.3)	2.67 (1.90, 3.77)	<.0001	
No	479/ 483 (99.2)	0.5 (NE, NE)	294/ 314 (93.6)	0.5 (0.5, 0.7)	1.91 (1.62, 2.25)	<.0001	
Number of disease sites							0.2002
1	189/ 189 (100.0)	0.5 (0.4, 0.5)	111/ 116 (95.7)	0.7 (0.5, 1.0)	2.69 (2.04, 3.56)	<.0001	
2	149/ 152 (98.0)	0.4 (0.3, 0.5)	86/ 90 (95.6)	0.5 (0.3, 0.5)	1.48 (1.10, 1.99)	0.0171	
>=3	270/ 271 (99.6)	0.5 (0.4, 0.5)	172/ 187 (92.0)	0.5 (0.5, 0.9)	2.00 (1.60, 2.49)	<.0001	
Measureable Disease							0.1533
Yes	478/ 482 (99.2)	0.5 (NE, NE)	292/ 313 (93.3)	0.5 (0.5, 0.7)	1.93 (1.63, 2.28)	<.0001	
No	130/ 130 (100.0)	0.4 (0.3, 0.5)	77/ 80 (96.3)	0.7 (0.4, 1.3)	2.54 (1.81, 3.56)	<.0001	
Prior Chemotherapy							0.2061
Yes	336/ 338 (99.4)	0.5 (0.4, 0.5)	220/ 238 (92.4)	0.5 (0.5, 0.7)	2.12 (1.74, 2.58)	<.0001	
No	272/ 274 (99.3)	0.5 (0.4, 0.5)	149/ 155 (96.1)	0.5 (0.5, 0.9)	1.85 (1.48, 2.31)	<.0001	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.0254
Aromatase-Inhibitor	113/ 113 (100.0)	0.3 (0.2, 0.5)	63/ 65 (96.9)	0.4 (0.2, 0.6)	1.95 (1.38, 2.77)	0.0003	
Anti-estrogen	234/ 234 (100.0)	0.4 (0.4, 0.5)	149/ 164 (90.9)	0.7 (0.5, 1.0)	2.35 (1.85, 2.98)	<.0001	
Other	4/ 4 (100.0)	0.5 (0.0, 0.7)	6/ 6 (100.0)	0.1 (0.0, 0.6)	0.45 (0.11, 1.90)	0.2584	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

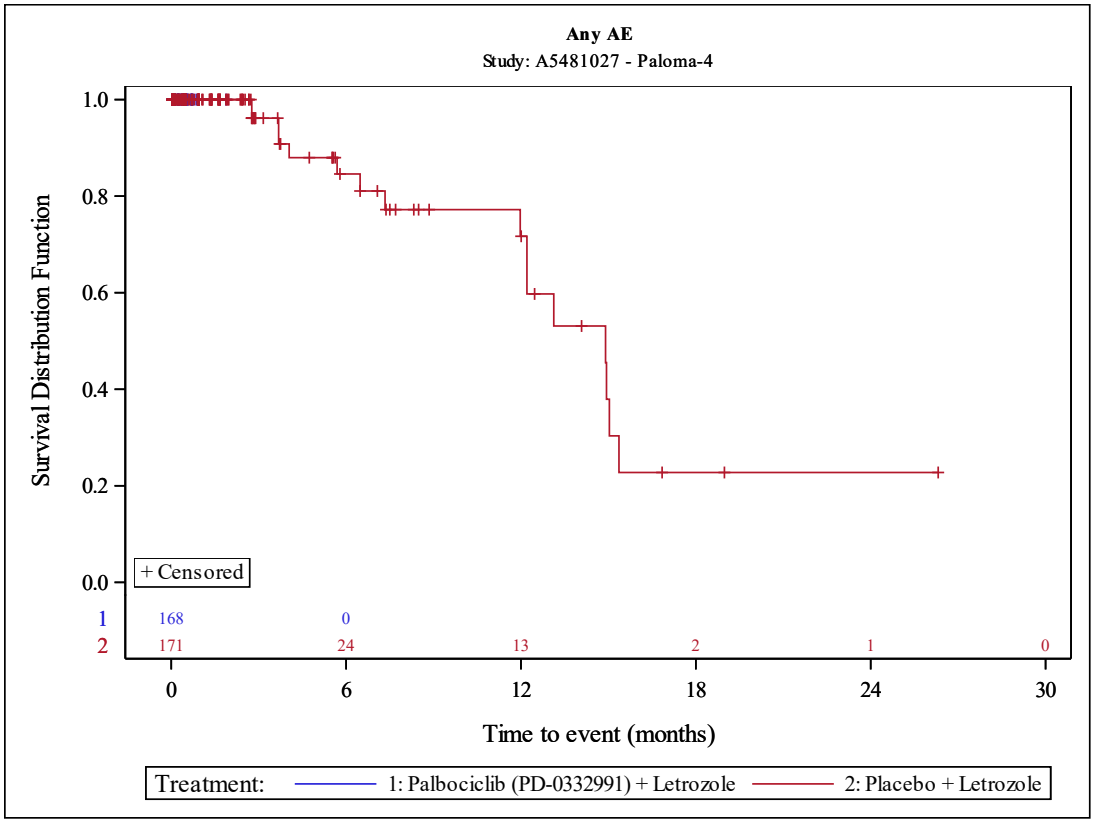
Anhang 4-G 2.15.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event
Safety Analysis Set



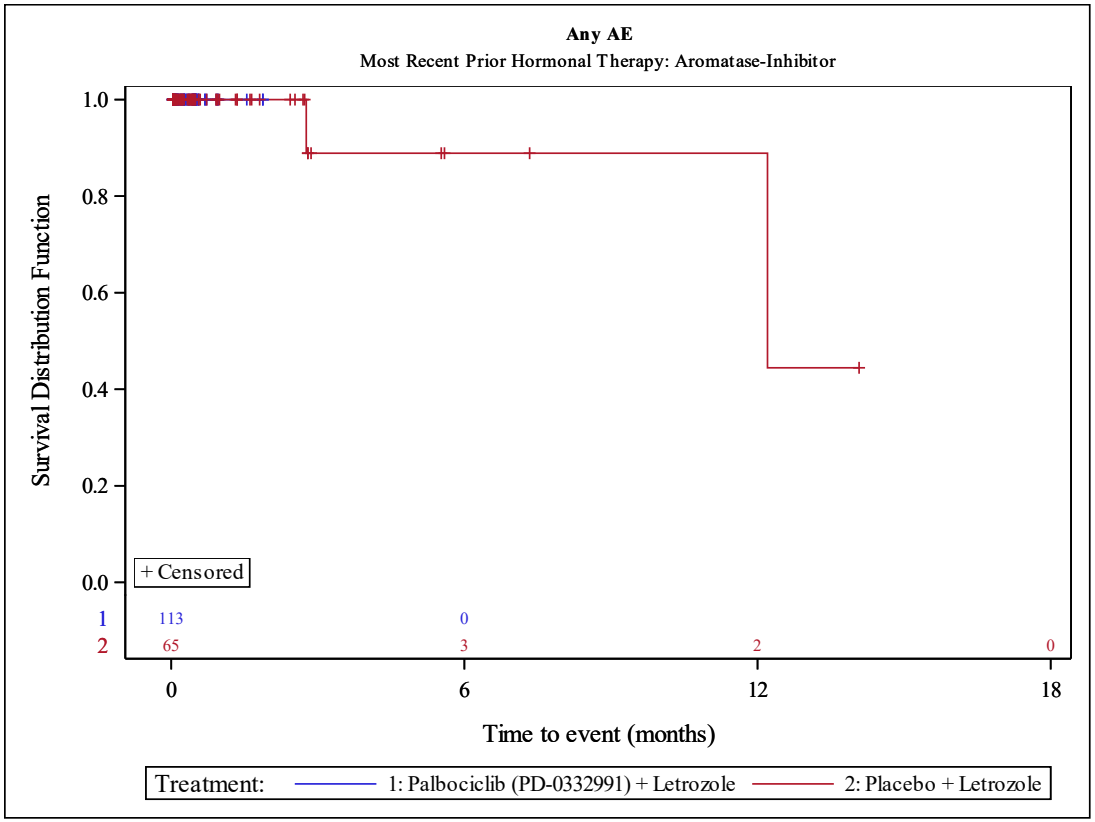
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event
Safety Analysis Set



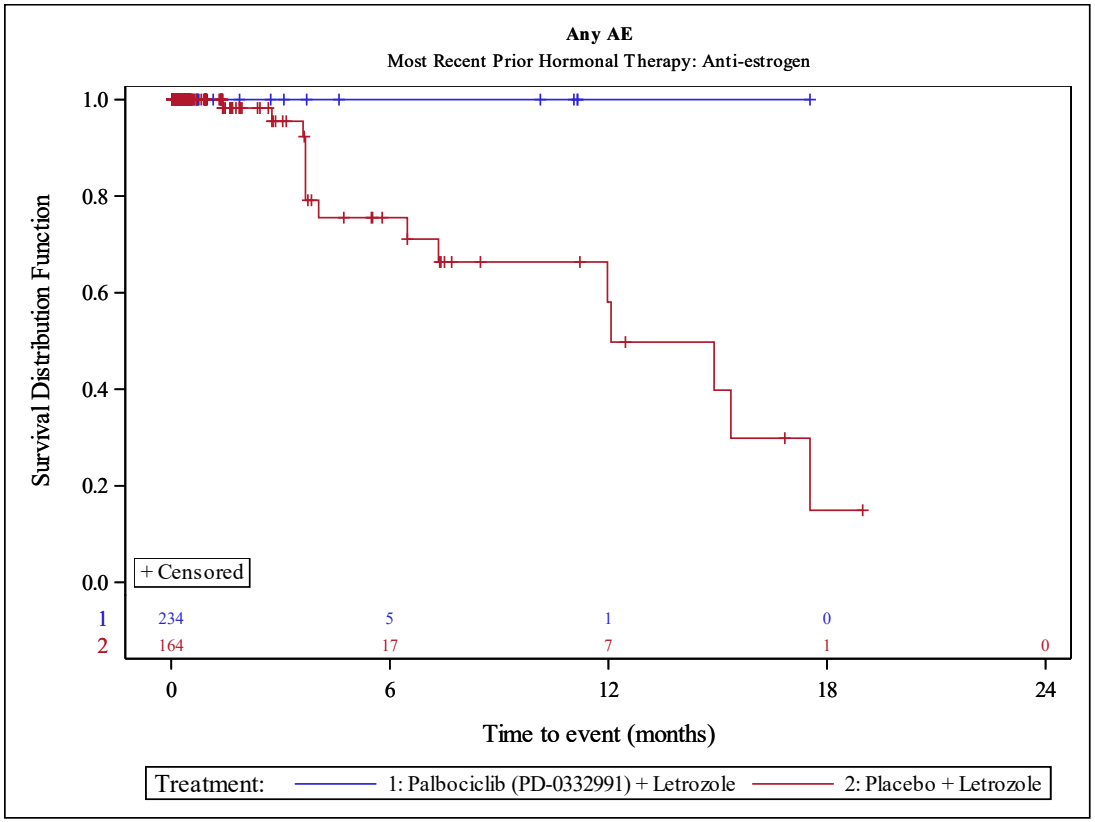
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event
Safety Analysis Set



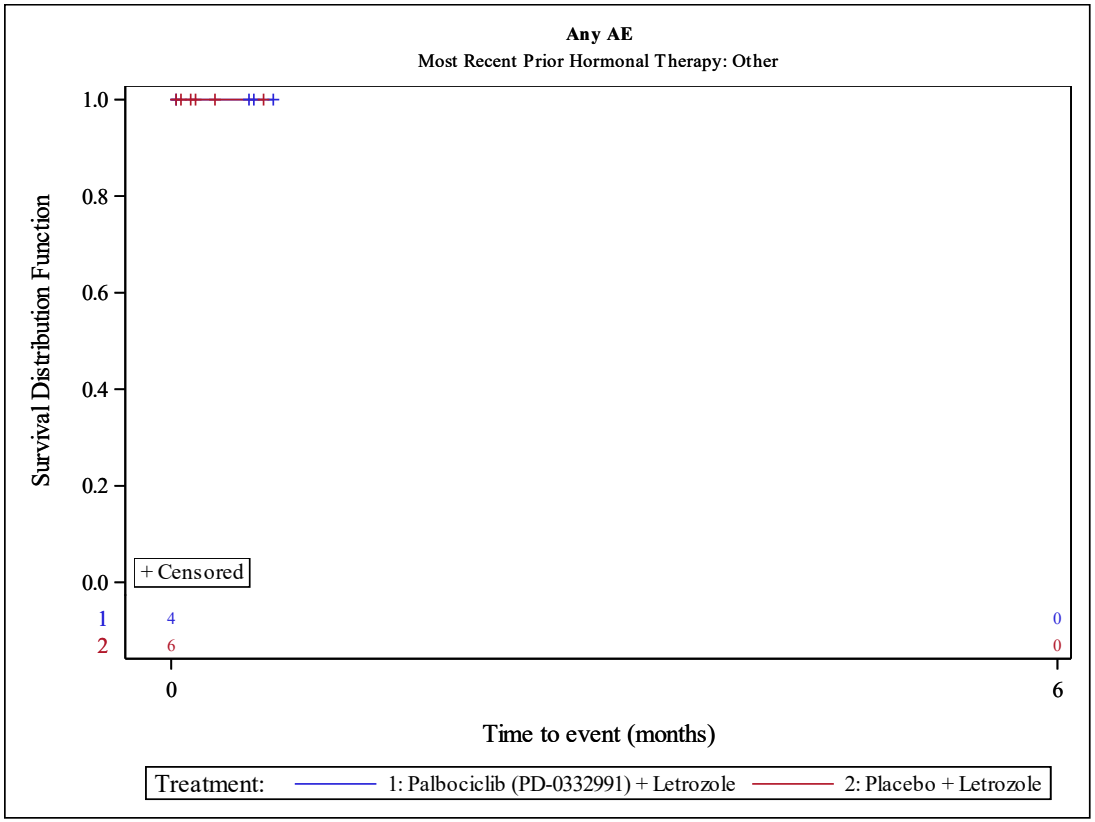
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.15.3: Ergebnisse für SUE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

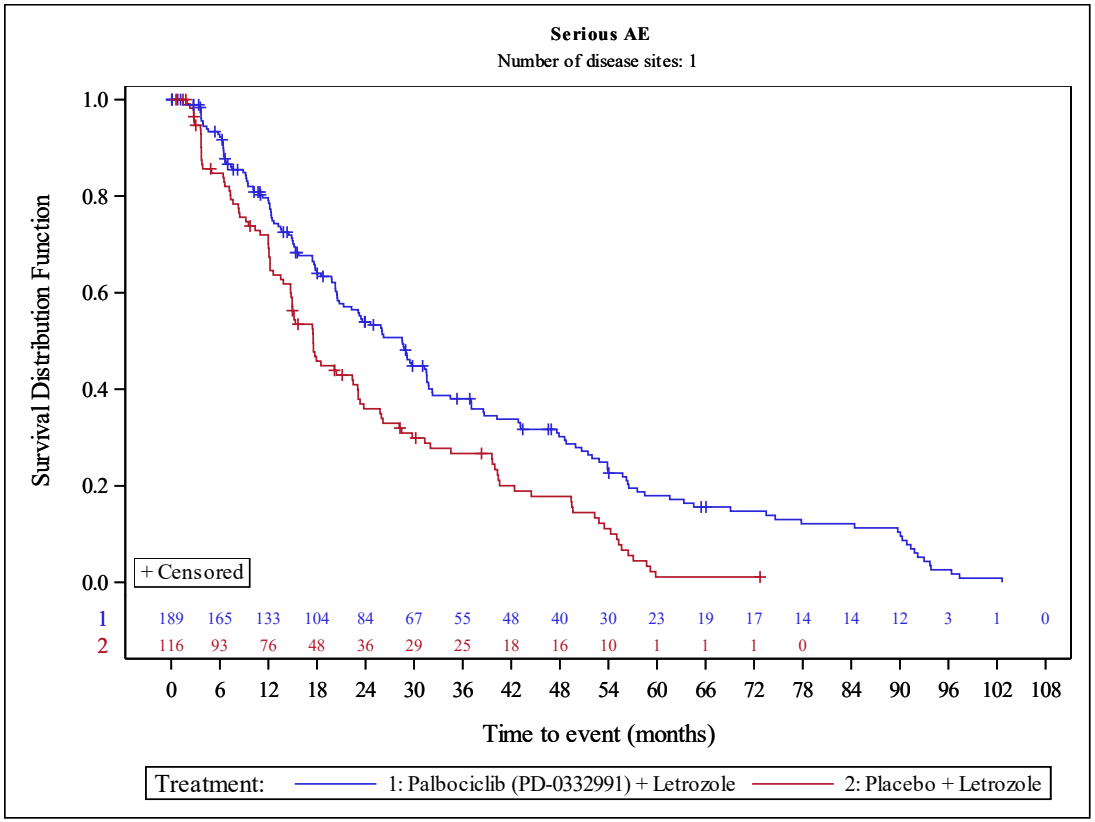
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.7642
A5481008 - Paloma-2	122/ 444 (27.5)	94.2 (65.5, NE)	38/ 222 (17.1)	85.7 (72.7, NE)	1.31 (0.91, 1.89)	0.1473	
A5481027 - Paloma-4	26/ 168 (15.5)	NE (NE, NE)	16/ 171 (9.4)	NE (NE, NE)	1.52 (0.82, 2.85)	0.1823	
Disease Site [Stratification]							0.3291
Visceral	72/ 311 (23.2)	NE (80.0, NE)	24/ 207 (11.6)	NE (NE, NE)	1.62 (1.01, 2.59)	0.0412	
Non-Visceral	76/ 301 (25.2)	94.2 (66.1, NE)	30/ 186 (16.1)	77.9 (72.7, NE)	1.15 (0.74, 1.76)	0.5369	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.1767
De Novo Metastatic	48/ 182 (26.4)	94.2 (53.4, NE)	19/ 106 (17.9)	85.7 (77.9, NE)	1.27 (0.74, 2.17)	0.3889	
<= 12 Months	23/ 144 (16.0)	NE (NE, NE)	13/ 98 (13.3)	NE (38.3, NE)	0.94 (0.46, 1.90)	0.8643	
> 12 Months	77/ 286 (26.9)	NE (65.5, NE)	22/ 189 (11.6)	NE (72.7, NE)	1.68 (1.03, 2.72)	0.0343	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9570
Prior Hormonal Therapy	80/ 354 (22.6)	NE (NE, NE)	29/ 231 (12.6)	NE (72.7, NE)	1.35 (0.88, 2.09)	0.1685	
No Prior Hormonal Therapy	68/ 258 (26.4)	94.2 (59.8, NE)	25/ 162 (15.4)	85.7 (77.9, NE)	1.40 (0.88, 2.23)	0.1555	
Age							0.7245
<65 years	84/ 417 (20.1)	94.2 (79.8, NE)	31/ 288 (10.8)	NE (72.7, NE)	1.40 (0.92, 2.13)	0.1164	
>=65 years	64/ 195 (32.8)	NE (43.4, NE)	23/ 105 (21.9)	77.9 (52.8, NE)	1.35 (0.83, 2.22)	0.2280	
ECOG Performance Status							0.5693
0	72/ 340 (21.2)	NE (79.8, NE)	25/ 183 (13.7)	NE (72.7, NE)	1.19 (0.75, 1.89)	0.4568	
1/2	76/ 272 (27.9)	94.2 (53.4, NE)	29/ 210 (13.8)	77.9 (77.9, NE)	1.57 (1.01, 2.43)	0.0419	
Bone-only disease at baseline							0.8725
Yes	32/ 129 (24.8)	NE (65.5, NE)	10/ 79 (12.7)	NE (NE, NE)	1.11 (0.53, 2.29)	0.7882	
No	116/ 483 (24.0)	94.2 (79.8, NE)	44/ 314 (14.0)	85.7 (72.7, NE)	1.42 (1.00, 2.02)	0.0512	
Number of disease sites							0.0399
1	39/ 189 (20.6)	NE (66.1, NE)	15/ 116 (12.9)	72.7 (NE, NE)	1.04 (0.57, 1.91)	0.8984	
2	36/ 152 (23.7)	NE (79.8, NE)	19/ 90 (21.1)	52.8 (31.4, NE)	0.79 (0.44, 1.42)	0.4326	
>=3	73/ 271 (26.9)	94.2 (53.4, NE)	20/ 187 (10.7)	NE (77.9, NE)	2.24 (1.36, 3.69)	0.0012	
Measureable Disease							0.5376
Yes	117/ 482 (24.3)	94.2 (79.8, NE)	43/ 313 (13.7)	85.7 (72.7, NE)	1.47 (1.03, 2.10)	0.0311	
No	31/ 130 (23.8)	NE (65.5, NE)	11/ 80 (13.8)	NE (NE, NE)	0.94 (0.47, 1.91)	0.8671	
Prior Chemotherapy							0.4141
Yes	75/ 338 (22.2)	94.2 (94.2, NE)	27/ 238 (11.3)	NE (NE, NE)	1.51 (0.97, 2.37)	0.0683	
No	73/ 274 (26.6)	NE (59.8, NE)	27/ 155 (17.4)	77.9 (72.7, NE)	1.24 (0.79, 1.93)	0.3537	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.2012
Aromatase-Inhibitor	40/ 113 (35.4)	66.1 (26.6, NE)	7/ 65 (10.8)	NE (72.7, NE)	2.60 (1.16, 5.85)	0.0163	
Anti-estrogen	39/ 234 (16.7)	NE (NE, NE)	20/ 164 (12.2)	NE (NE, NE)	1.03 (0.59, 1.80)	0.9154	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (10.4, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

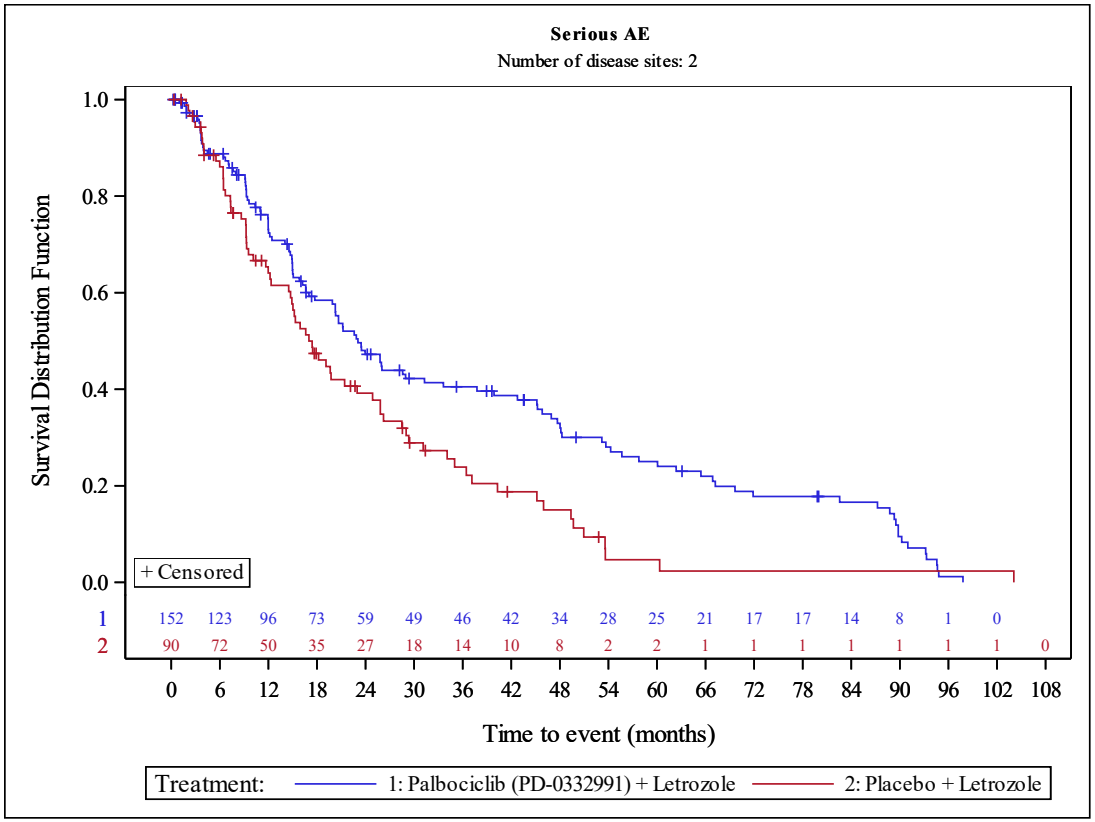
Anhang 4-G 2.15.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für SUE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event
Safety Analysis Set



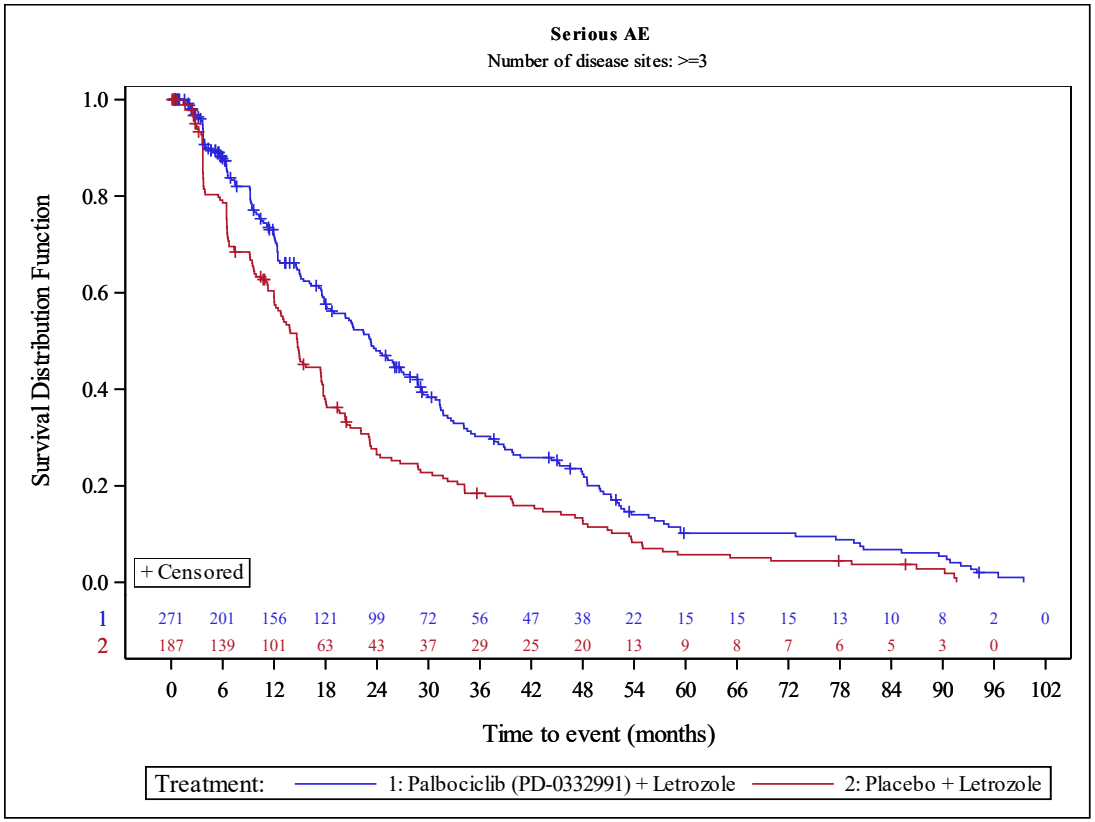
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.15.5: Ergebnisse für Schwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

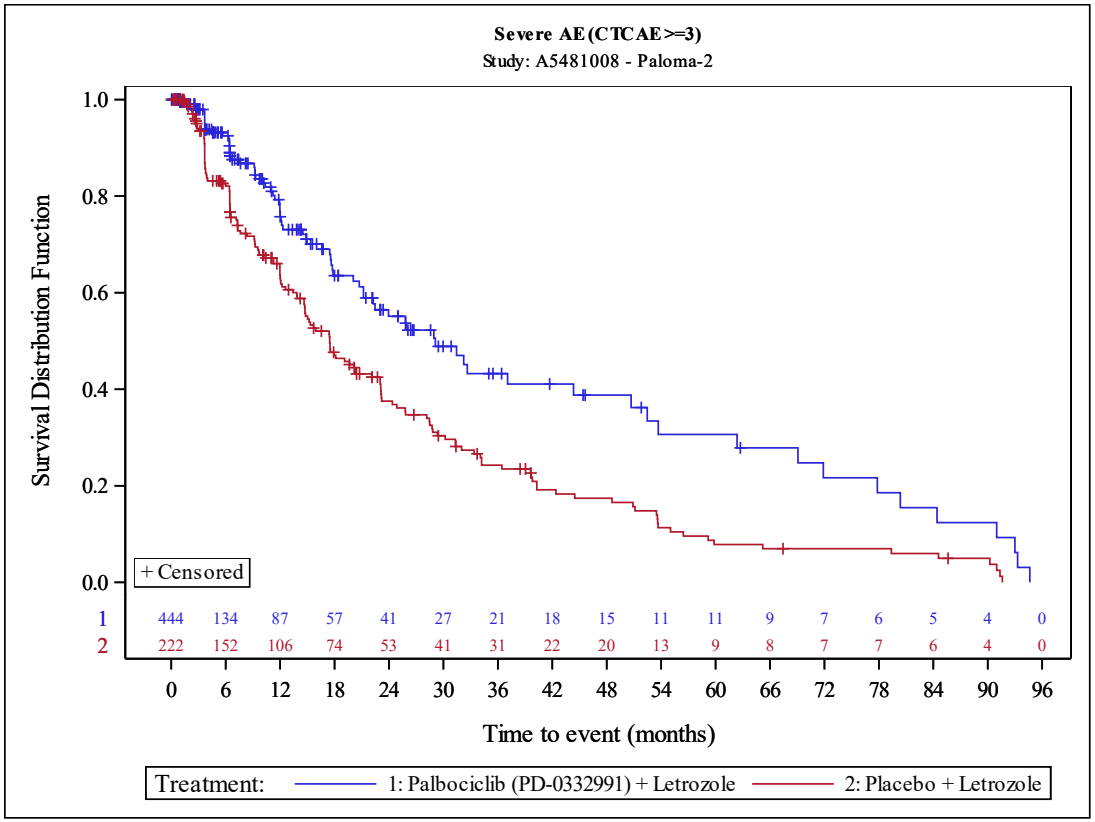
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							<.0001
A5481008 - Paloma-2	369/ 444 (83.1)	1.0 (1.0, 1.4)	69/ 222 (31.1)	67.4 (31.4, NE)	4.68 (3.61, 6.06)	<.0001	
A5481027 - Paloma-4	153/ 168 (91.1)	0.7 (0.5, 0.7)	38/ 171 (22.2)	NE (52.5, NE)	11.43 (7.83, 16.70)	<.0001	
Disease Site [Stratification]							0.5176
Visceral	263/ 311 (84.6)	0.9 (0.8, 1.0)	59/ 207 (28.5)	52.5 (31.4, NE)	6.18 (4.57, 8.35)	<.0001	
Non-Visceral	259/ 301 (86.0)	1.0 (0.9, 1.0)	48/ 186 (25.8)	85.6 (85.6, NE)	6.87 (4.99, 9.45)	<.0001	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.5394
De Novo Metastatic	152/ 182 (83.5)	1.0 (0.9, 1.4)	33/ 106 (31.1)	85.6 (29.4, NE)	5.64 (3.81, 8.35)	<.0001	
<= 12 Months	124/ 144 (86.1)	0.7 (0.7, 1.0)	24/ 98 (24.5)	52.5 (37.7, NE)	8.45 (5.25, 13.60)	<.0001	
> 12 Months	246/ 286 (86.0)	1.0 (0.9, 1.0)	50/ 189 (26.5)	67.4 (39.6, NE)	6.52 (4.74, 8.95)	<.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.6591
Prior Hormonal Therapy	305/ 354 (86.2)	0.9 (0.8, 1.0)	65/ 231 (28.1)	52.5 (39.0, NE)	6.34 (4.78, 8.43)	<.0001	
No Prior Hormonal Therapy	217/ 258 (84.1)	1.0 (0.9, 1.4)	42/ 162 (25.9)	85.6 (38.5, NE)	6.97 (4.93, 9.85)	<.0001	
Age							0.5386
<65 years	353/ 417 (84.7)	0.9 (0.7, 1.0)	75/ 288 (26.0)	67.4 (52.5, NE)	6.87 (5.29, 8.94)	<.0001	
>=65 years	169/ 195 (86.7)	1.0 (0.9, 1.4)	32/ 105 (30.5)	41.5 (31.4, NE)	5.76 (3.87, 8.58)	<.0001	
ECOG Performance Status							0.0847
0	286/ 340 (84.1)	1.0 (0.9, 1.0)	41/ 183 (22.4)	NE (67.4, NE)	8.25 (5.83, 11.68)	<.0001	
1/2	236/ 272 (86.8)	1.0 (0.8, 1.0)	66/ 210 (31.4)	52.5 (22.7, 85.6)	5.69 (4.27, 7.59)	<.0001	
Bone-only disease at baseline							0.9415
Yes	109/ 129 (84.5)	1.0 (0.7, 1.4)	20/ 79 (25.3)	NE (39.6, NE)	5.80 (3.56, 9.44)	<.0001	
No	413/ 483 (85.5)	1.0 (0.9, 1.0)	87/ 314 (27.7)	67.4 (39.0, NE)	6.76 (5.29, 8.64)	<.0001	
Number of disease sites							0.0863
1	161/ 189 (85.2)	1.0 (0.7, 1.1)	26/ 116 (22.4)	NE (52.5, NE)	8.32 (5.36, 12.91)	<.0001	
2	129/ 152 (84.9)	1.0 (0.9, 1.4)	33/ 90 (36.7)	38.5 (21.9, NE)	4.43 (2.96, 6.64)	<.0001	
>=3	232/ 271 (85.6)	0.9 (0.7, 1.0)	48/ 187 (25.7)	85.6 (67.4, NE)	7.29 (5.24, 10.13)	<.0001	
Measureable Disease							0.4666
Yes	412/ 482 (85.5)	0.9 (0.9, 1.0)	84/ 313 (26.8)	67.4 (39.0, NE)	7.04 (5.49, 9.04)	<.0001	
No	110/ 130 (84.6)	1.0 (0.8, 1.4)	23/ 80 (28.8)	NE (29.4, NE)	5.02 (3.18, 7.95)	<.0001	
Prior Chemotherapy							0.5671
Yes	297/ 338 (87.9)	0.9 (0.7, 1.0)	66/ 238 (27.7)	52.5 (39.0, NE)	6.89 (5.18, 9.15)	<.0001	
No	225/ 274 (82.1)	1.0 (0.9, 1.4)	41/ 155 (26.5)	85.6 (38.5, NE)	6.07 (4.31, 8.56)	<.0001	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5962
Aromatase-Inhibitor	99/ 113 (87.6)	1.0 (0.9, 1.9)	20/ 65 (30.8)	39.6 (20.4, NE)	5.25 (3.20, 8.59)	<.0001	
Anti-estrogen	201/ 234 (85.9)	0.8 (0.7, 1.0)	44/ 164 (26.8)	52.5 (39.0, 67.4)	7.03 (4.94, 10.00)	<.0001	
Other	4/ 4 (100.0)	0.8 (0.5, 36.4)	1/ 6 (16.7)	NE (10.4, NE)	6.99 (0.71, 68.33)	0.0535	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

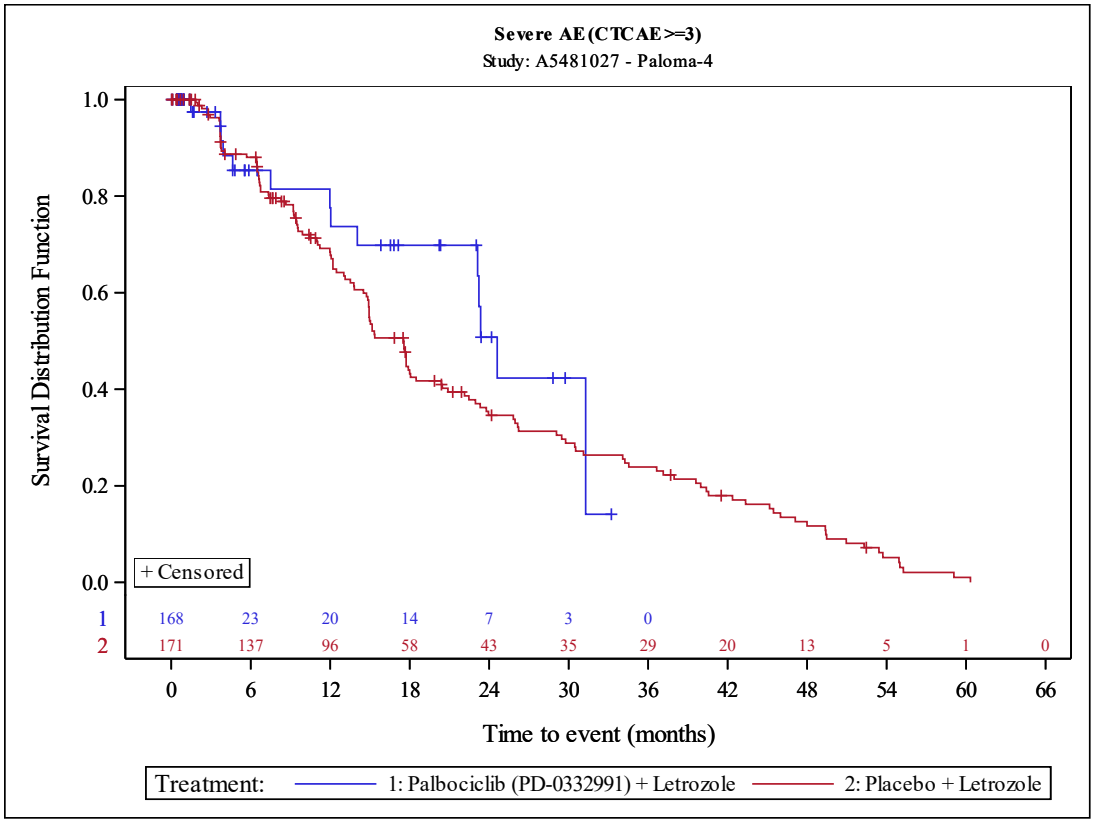
Anhang 4-G 2.15.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Schwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.15.7: Ergebnisse für Nichtschwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

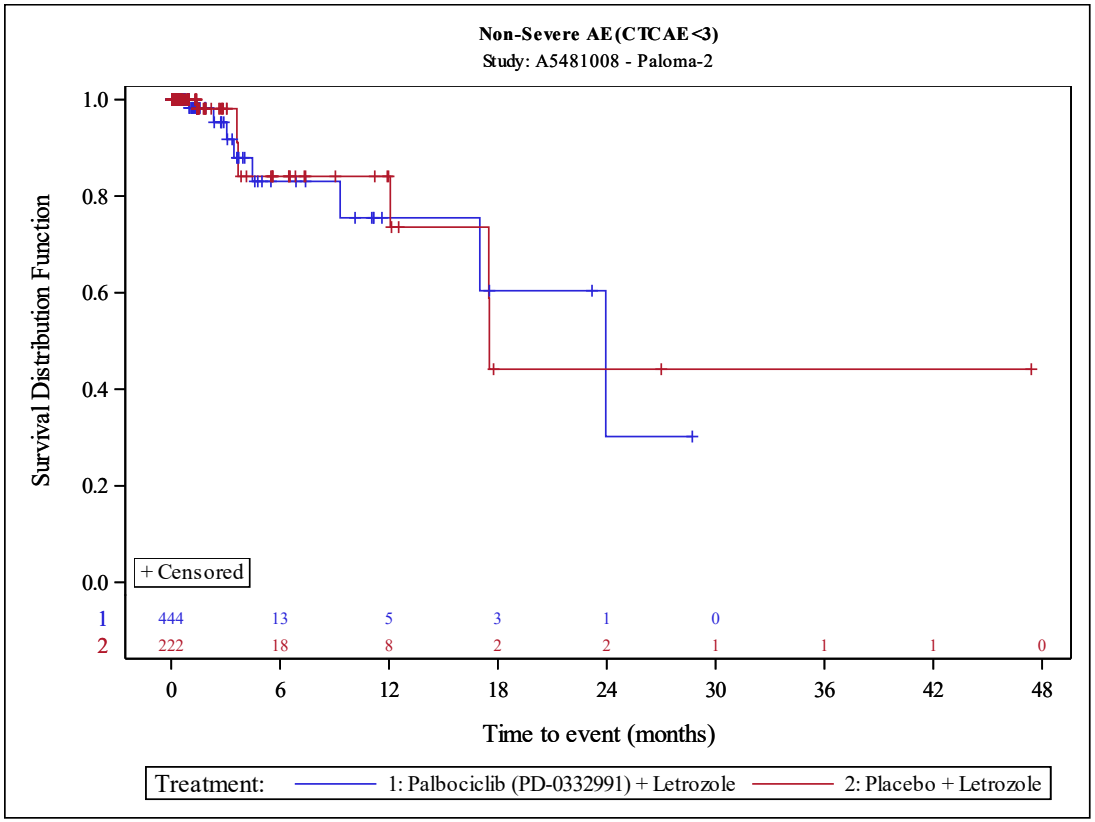
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.0005
A5481008 - Paloma-2	436/ 444 (98.2)	0.4 (0.3, 0.5)	214/ 222 (96.4)	0.4 (0.3, 0.5)	1.35 (1.14, 1.59)	0.0006	
A5481027 - Paloma-4	168/ 168 (100.0)	0.5 (NE, NE)	154/ 171 (90.1)	1.0 (0.7, 1.4)	2.91 (2.28, 3.73)	<.0001	
Disease Site [Stratification]							0.5381
Visceral	305/ 311 (98.1)	0.5 (0.4, 0.5)	190/ 207 (91.8)	0.5 (0.4, 0.7)	1.66 (1.36, 2.03)	<.0001	
Non-Visceral	299/ 301 (99.3)	0.5 (0.4, 0.5)	178/ 186 (95.7)	0.6 (0.5, 1.0)	1.79 (1.47, 2.19)	<.0001	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2404
De Novo Metastatic	179/ 182 (98.4)	0.5 (NE, NE)	102/ 106 (96.2)	0.5 (0.4, 0.9)	1.51 (1.16, 1.96)	0.0038	
<= 12 Months	143/ 144 (99.3)	0.5 (0.4, 0.5)	89/ 98 (90.8)	0.8 (0.5, 1.4)	1.91 (1.43, 2.57)	<.0001	
> 12 Months	282/ 286 (98.6)	0.5 (0.4, 0.5)	177/ 189 (93.7)	0.5 (0.4, 0.7)	1.80 (1.46, 2.21)	<.0001	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.3292
Prior Hormonal Therapy	350/ 354 (98.9)	0.4 (0.4, 0.5)	214/ 231 (92.6)	0.5 (0.5, 0.9)	1.79 (1.48, 2.15)	<.0001	
No Prior Hormonal Therapy	254/ 258 (98.4)	0.5 (NE, NE)	154/ 162 (95.1)	0.6 (0.5, 0.9)	1.68 (1.34, 2.09)	<.0001	
Age							0.7049
<65 years	413/ 417 (99.0)	0.5 (NE, NE)	268/ 288 (93.1)	0.5 (0.5, 0.8)	1.73 (1.46, 2.05)	<.0001	
>=65 years	191/ 195 (97.9)	0.5 (0.3, 0.5)	100/ 105 (95.2)	0.6 (0.4, 1.0)	1.66 (1.28, 2.17)	0.0002	
ECOG Performance Status							0.7880
0	336/ 340 (98.8)	0.5 (0.4, 0.5)	173/ 183 (94.5)	0.6 (0.5, 1.0)	1.73 (1.41, 2.11)	<.0001	
1/2	268/ 272 (98.5)	0.5 (NE, NE)	195/ 210 (92.9)	0.5 (0.5, 0.7)	1.74 (1.42, 2.13)	<.0001	
Bone-only disease at baseline							0.1042
Yes	129/ 129 (100.0)	0.5 (0.3, 0.5)	75/ 79 (94.9)	0.9 (0.4, 1.3)	2.17 (1.58, 2.99)	<.0001	
No	475/ 483 (98.3)	0.5 (NE, NE)	293/ 314 (93.3)	0.5 (0.5, 0.7)	1.67 (1.42, 1.96)	<.0001	
Number of disease sites							0.2975
1	189/ 189 (100.0)	0.5 (0.4, 0.5)	111/ 116 (95.7)	0.7 (0.5, 1.0)	2.07 (1.60, 2.68)	<.0001	
2	148/ 152 (97.4)	0.4 (0.3, 0.5)	85/ 90 (94.4)	0.5 (0.4, 0.5)	1.33 (1.00, 1.77)	0.0698	
>=3	267/ 271 (98.5)	0.5 (NE, NE)	172/ 187 (92.0)	0.5 (0.5, 0.9)	1.79 (1.45, 2.22)	<.0001	
Measureable Disease							0.1995
Yes	474/ 482 (98.3)	0.5 (NE, NE)	291/ 313 (93.0)	0.5 (0.5, 0.7)	1.69 (1.44, 1.98)	<.0001	
No	130/ 130 (100.0)	0.4 (0.3, 0.5)	77/ 80 (96.3)	0.7 (0.4, 1.3)	2.06 (1.50, 2.83)	<.0001	
Prior Chemotherapy							0.1926
Yes	334/ 338 (98.8)	0.5 (0.4, 0.5)	220/ 238 (92.4)	0.5 (0.5, 0.9)	1.85 (1.53, 2.23)	<.0001	
No	270/ 274 (98.5)	0.5 (0.4, 0.5)	148/ 155 (95.5)	0.5 (0.5, 0.9)	1.61 (1.29, 2.00)	<.0001	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.0773
Aromatase-Inhibitor	112/ 113 (99.1)	0.3 (0.2, 0.5)	63/ 65 (96.9)	0.4 (0.3, 0.7)	1.78 (1.27, 2.50)	0.0013	
Anti-estrogen	232/ 234 (99.1)	0.4 (0.4, 0.5)	149/ 164 (90.9)	0.8 (0.5, 1.0)	1.98 (1.58, 2.49)	<.0001	
Other	4/ 4 (100.0)	0.5 (0.0, 0.7)	6/ 6 (100.0)	0.1 (0.0, 0.6)	0.45 (0.11, 1.90)	0.2584	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

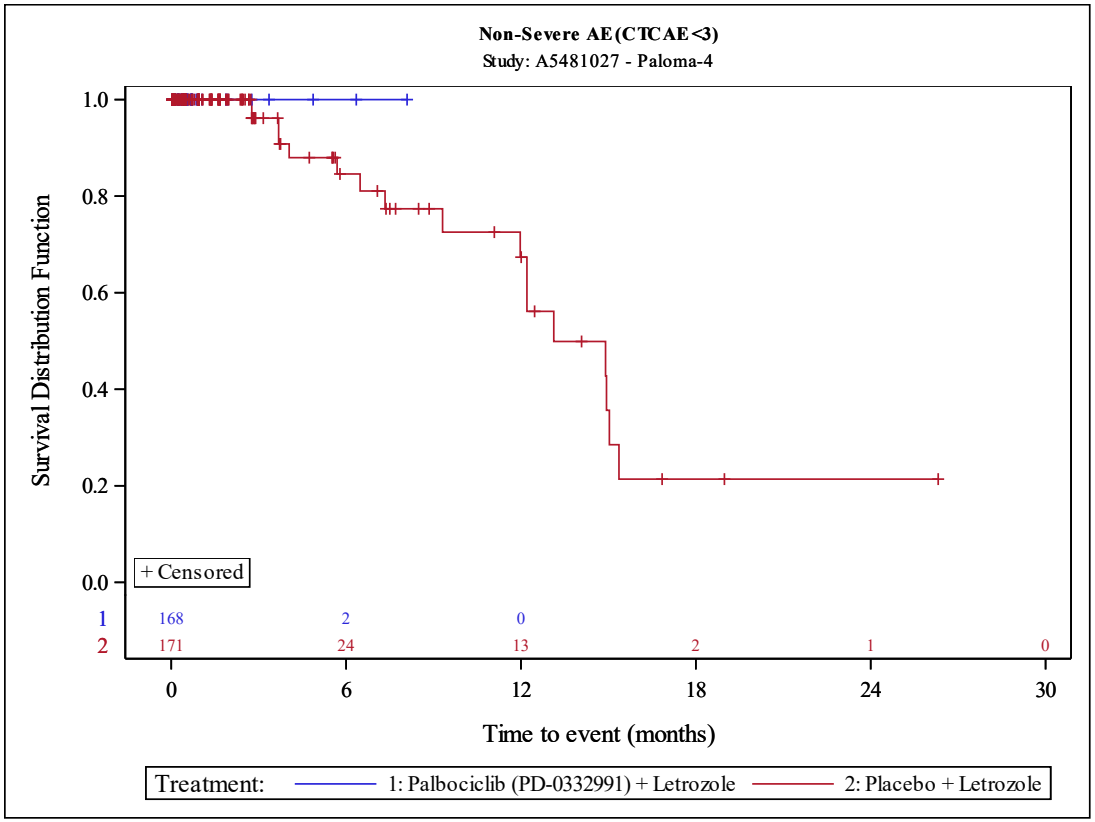
Anhang 4-G 2.15.8: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Nichtschwere UE – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.15.9: Ergebnisse für AESI – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							1.0000
A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Disease Site [Stratification]							
Visceral	5/ 311 (1.6)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	9/ 301 (3.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	5/ 182 (2.7)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	3/ 144 (2.1)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	6/ 286 (2.1)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9996
Prior Hormonal Therapy	4/ 354 (1.1)	NE (NE, NE)	0/ 231 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No Prior Hormonal Therapy	10/ 258 (3.9)	NE (NE, NE)	0/ 162 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Age							
<65 years	9/ 417 (2.2)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	5/ 195 (2.6)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	9/ 340 (2.6)		0/ 183 (0.0)				
1/2	5/ 272 (1.8)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	5/ 129 (3.9)		0/ 79 (0.0)				
No	9/ 483 (1.9)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	6/ 189 (3.2)		0/ 116 (0.0)				
2	4/ 152 (2.6)		0/ 90 (0.0)				
>=3	4/ 271 (1.5)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	9/ 482 (1.9)		0/ 313 (0.0)				
No	5/ 130 (3.8)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	9/ 338 (2.7)		0/ 238 (0.0)				
No	5/ 274 (1.8)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	2/ 113 (1.8)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	2/ 234 (0.9)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	8/ 444 (1.8)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	3/ 311 (1.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	6/ 301 (2.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	3/ 182 (1.6)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	1/ 144 (0.7)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	5/ 286 (1.7)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	2/ 354 (0.6)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	7/ 258 (2.7)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	5/ 417 (1.2)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	4/ 195 (2.1)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	7/ 340 (2.1)		0/ 183 (0.0)				
1/2	2/ 272 (0.7)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	4/ 129 (3.1)		0/ 79 (0.0)				
No	5/ 483 (1.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	4/ 189 (2.1)		0/ 116 (0.0)				
2	3/ 152 (2.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	2/ 271 (0.7)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	5/ 482 (1.0)		0/ 313 (0.0)				
No	4/ 130 (3.1)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	5/ 338 (1.5)		0/ 238 (0.0)				
No	4/ 274 (1.5)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 113 (0.9)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	1/ 234 (0.4)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							1.0000
A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Disease Site [Stratification]							
Visceral	5/ 311 (1.6)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	9/ 301 (3.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	5/ 182 (2.7)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	3/ 144 (2.1)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	6/ 286 (2.1)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							0.9996
Prior Hormonal Therapy	4/ 354 (1.1)	NE (NE, NE)	0/ 231 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No Prior Hormonal Therapy	10/ 258 (3.9)	NE (NE, NE)	0/ 162 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Age							
<65 years	9/ 417 (2.2)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	5/ 195 (2.6)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	9/ 340 (2.6)		0/ 183 (0.0)				
1/2	5/ 272 (1.8)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	5/ 129 (3.9)		0/ 79 (0.0)				
No	9/ 483 (1.9)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	6/ 189 (3.2)		0/ 116 (0.0)				
2	4/ 152 (2.6)		0/ 90 (0.0)				
>=3	4/ 271 (1.5)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	9/ 482 (1.9)		0/ 313 (0.0)				
No	5/ 130 (3.8)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	9/ 338 (2.7)		0/ 238 (0.0)				
No	5/ 274 (1.8)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	2/ 113 (1.8)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	2/ 234 (0.9)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	0/ 444 (0.0)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 301 (0.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	0/ 286 (0.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 354 (0.0)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 417 (0.0)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	0/ 195 (0.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 340 (0.0)		0/ 183 (0.0)				
1/2	0/ 272 (0.0)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 129 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
No	0/ 483 (0.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 189 (0.0)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 482 (0.0)		0/ 313 (0.0)				
No	0/ 130 (0.0)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	0/ 444 (0.0)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 301 (0.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	0/ 286 (0.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 354 (0.0)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 417 (0.0)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	0/ 195 (0.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 340 (0.0)		0/ 183 (0.0)				
1/2	0/ 272 (0.0)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 129 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
No	0/ 483 (0.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 189 (0.0)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 482 (0.0)		0/ 313 (0.0)				
No	0/ 130 (0.0)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	0/ 444 (0.0)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 301 (0.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	0/ 286 (0.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 354 (0.0)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 417 (0.0)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	0/ 195 (0.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 340 (0.0)		0/ 183 (0.0)				
1/2	0/ 272 (0.0)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 129 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
No	0/ 483 (0.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 189 (0.0)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 482 (0.0)		0/ 313 (0.0)				
No	0/ 130 (0.0)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	0/ 444 (0.0)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 301 (0.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	0/ 286 (0.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 354 (0.0)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 417 (0.0)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	0/ 195 (0.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 340 (0.0)		0/ 183 (0.0)				
1/2	0/ 272 (0.0)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 129 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
No	0/ 483 (0.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 189 (0.0)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 482 (0.0)		0/ 313 (0.0)				
No	0/ 130 (0.0)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	0/ 444 (0.0)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 301 (0.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	0/ 286 (0.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 354 (0.0)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 417 (0.0)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	0/ 195 (0.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 340 (0.0)		0/ 183 (0.0)				
1/2	0/ 272 (0.0)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 129 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
No	0/ 483 (0.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 189 (0.0)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 482 (0.0)		0/ 313 (0.0)				
No	0/ 130 (0.0)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	0/ 444 (0.0)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 301 (0.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	0/ 286 (0.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 354 (0.0)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 417 (0.0)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	0/ 195 (0.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 340 (0.0)		0/ 183 (0.0)				
1/2	0/ 272 (0.0)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 129 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
No	0/ 483 (0.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 189 (0.0)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 482 (0.0)		0/ 313 (0.0)				
No	0/ 130 (0.0)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	0/ 444 (0.0)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 301 (0.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	0/ 286 (0.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 354 (0.0)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 417 (0.0)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	0/ 195 (0.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 340 (0.0)		0/ 183 (0.0)				
1/2	0/ 272 (0.0)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 129 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
No	0/ 483 (0.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 189 (0.0)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 482 (0.0)		0/ 313 (0.0)				
No	0/ 130 (0.0)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	0/ 444 (0.0)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 301 (0.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	0/ 286 (0.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 354 (0.0)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 417 (0.0)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	0/ 195 (0.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 340 (0.0)		0/ 183 (0.0)				
1/2	0/ 272 (0.0)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 129 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
No	0/ 483 (0.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 189 (0.0)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 482 (0.0)		0/ 313 (0.0)				
No	0/ 130 (0.0)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	0/ 444 (0.0)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	0/ 301 (0.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	0/ 286 (0.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	0/ 354 (0.0)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 417 (0.0)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	0/ 195 (0.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	0/ 340 (0.0)		0/ 183 (0.0)				
1/2	0/ 272 (0.0)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	0/ 129 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
No	0/ 483 (0.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	0/ 189 (0.0)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 482 (0.0)		0/ 313 (0.0)				
No	0/ 130 (0.0)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	0/ 338 (0.0)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.4496
A5481008 - Paloma-2	59/ 444 (13.3)	NE (92.9, NE)	15/ 222 (6.8)	NE (90.5, NE)	1.55 (0.88, 2.74)	0.1291	
A5481027 - Paloma-4	18/ 168 (10.7)	NE (NE, NE)	15/ 171 (8.8)	NE (NE, NE)	1.10 (0.56, 2.19)	0.7746	
Disease Site [Stratification]							0.3481
Visceral	31/ 311 (10.0)	NE (92.9, NE)	16/ 207 (7.7)	NE (NE, NE)	1.07 (0.57, 1.98)	0.8370	
Non-Visceral	46/ 301 (15.3)	NE (NE, NE)	14/ 186 (7.5)	90.5 (73.9, NE)	1.65 (0.89, 3.03)	0.1065	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.0201
De Novo Metastatic	20/ 182 (11.0)	NE (NE, NE)	15/ 106 (14.2)	90.5 (73.9, NE)	0.69 (0.35, 1.36)	0.2827	
<= 12 Months	10/ 144 (6.9)	NE (NE, NE)	5/ 98 (5.1)	NE (33.8, NE)	1.05 (0.35, 3.16)	0.9337	
> 12 Months	47/ 286 (16.4)	NE (92.9, NE)	10/ 189 (5.3)	NE (NE, NE)	2.60 (1.29, 5.22)	0.0056	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0690
Prior Hormonal Therapy	46/ 354 (13.0)	NE (NE, NE)	12/ 231 (5.2)	NE (NE, NE)	1.94 (1.02, 3.71)	0.0413	
No Prior Hormonal Therapy	31/ 258 (12.0)	NE (92.9, NE)	18/ 162 (11.1)	90.5 (73.9, NE)	0.93 (0.51, 1.70)	0.8243	
Age							0.0344
<65 years	56/ 417 (13.4)	92.9 (92.9, NE)	17/ 288 (5.9)	NE (90.5, NE)	1.79 (1.03, 3.12)	0.0356	
>=65 years	21/ 195 (10.8)	NE (NE, NE)	13/ 105 (12.4)	NE (73.9, NE)	0.77 (0.37, 1.58)	0.4798	
ECOG Performance Status							0.0626
0	49/ 340 (14.4)	NE (92.9, NE)	11/ 183 (6.0)	NE (90.5, NE)	2.29 (1.18, 4.47)	0.0125	
1/2	28/ 272 (10.3)	NE (72.6, NE)	19/ 210 (9.0)	73.9 (73.9, NE)	0.84 (0.46, 1.53)	0.5724	
Bone-only disease at baseline							0.0538
Yes	24/ 129 (18.6)	NE (60.9, NE)	3/ 79 (3.8)	NE (NE, NE)	3.93 (1.15, 13.42)	0.0195	
No	53/ 483 (11.0)	NE (92.9, NE)	27/ 314 (8.6)	NE (90.5, NE)	1.07 (0.67, 1.72)	0.7790	
Number of disease sites							0.2761
1	31/ 189 (16.4)	NE (61.8, NE)	7/ 116 (6.0)	NE (NE, NE)	2.32 (1.00, 5.36)	0.0431	
2	17/ 152 (11.2)	NE (92.9, NE)	7/ 90 (7.8)	NE (NE, NE)	1.13 (0.45, 2.86)	0.7984	
>=3	29/ 271 (10.7)	NE (NE, NE)	16/ 187 (8.6)	90.5 (73.9, NE)	1.05 (0.57, 1.95)	0.8649	
Measureable Disease							0.0543
Yes	53/ 482 (11.0)	NE (92.9, NE)	27/ 313 (8.6)	NE (90.5, NE)	1.08 (0.67, 1.73)	0.7587	
No	24/ 130 (18.5)	NE (60.9, NE)	3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)	3.77 (1.10, 12.90)	0.0243	
Prior Chemotherapy							0.2209
Yes	42/ 338 (12.4)	NE (NE, NE)	14/ 238 (5.9)	NE (NE, NE)	1.76 (0.95, 3.27)	0.0698	
No	35/ 274 (12.8)	NE (92.9, NE)	16/ 155 (10.3)	90.5 (73.9, NE)	1.01 (0.55, 1.84)	0.9656	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8417
Aromatase-Inhibitor	19/ 113 (16.8)	NE (61.8, NE)	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	2.11 (0.71, 6.27)	0.1675	
Anti-estrogen	25/ 234 (10.7)	NE (NE, NE)	9/ 164 (5.5)	NE (NE, NE)	1.61 (0.73, 3.55)	0.2361	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.9, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	3/ 444 (0.7)		1/ 222 (0.5)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	3/ 301 (1.0)		1/ 186 (0.5)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	1/ 182 (0.5)		1/ 106 (0.9)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	2/ 286 (0.7)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	1/ 354 (0.3)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	2/ 258 (0.8)		1/ 162 (0.6)				
Age							
<65 years	3/ 417 (0.7)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	0/ 195 (0.0)		1/ 105 (1.0)				
ECOG Performance Status							
0	2/ 340 (0.6)		0/ 183 (0.0)				
1/2	1/ 272 (0.4)		1/ 210 (0.5)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	2/ 129 (1.6)		0/ 79 (0.0)				
No	1/ 483 (0.2)		1/ 314 (0.3)				
Number of disease sites							
1	2/ 189 (1.1)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	1/ 271 (0.4)		1/ 187 (0.5)				
Measureable Disease							
Yes	1/ 482 (0.2)		1/ 313 (0.3)				
No	2/ 130 (1.5)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	1/ 338 (0.3)		0/ 238 (0.0)				
No	2/ 274 (0.7)		1/ 155 (0.6)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 113 (0.9)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	7/ 444 (1.6)		1/ 222 (0.5)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	2/ 311 (0.6)		1/ 207 (0.5)				
Non-Visceral	5/ 301 (1.7)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	4/ 182 (2.2)		1/ 106 (0.9)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	3/ 286 (1.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	2/ 354 (0.6)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	5/ 258 (1.9)		1/ 162 (0.6)				
Age							
<65 years	5/ 417 (1.2)		1/ 288 (0.3)				
>=65 years	2/ 195 (1.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	6/ 340 (1.8)		0/ 183 (0.0)				
1/2	1/ 272 (0.4)		1/ 210 (0.5)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	1/ 129 (0.8)		0/ 79 (0.0)				
No	6/ 483 (1.2)		1/ 314 (0.3)				
Number of disease sites							
1	1/ 189 (0.5)		0/ 116 (0.0)				
2	3/ 152 (2.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	3/ 271 (1.1)		1/ 187 (0.5)				
Measureable Disease							
Yes	6/ 482 (1.2)		1/ 313 (0.3)				
No	1/ 130 (0.8)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	1/ 338 (0.3)		0/ 238 (0.0)				
No	6/ 274 (2.2)		1/ 155 (0.6)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	2/ 234 (0.9)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.4139
A5481008 - Paloma-2	57/ 444 (12.8)	NE (NE, NE)	14/ 222 (6.3)	NE (90.5, NE)	1.60 (0.89, 2.88)	0.1139	
A5481027 - Paloma-4	18/ 168 (10.7)	NE (NE, NE)	15/ 171 (8.8)	NE (NE, NE)	1.10 (0.56, 2.19)	0.7746	
Disease Site [Stratification]							0.3758
Visceral	29/ 311 (9.3)	NE (NE, NE)	15/ 207 (7.2)	NE (NE, NE)	1.12 (0.59, 2.11)	0.7298	
Non-Visceral	46/ 301 (15.3)	NE (NE, NE)	14/ 186 (7.5)	90.5 (73.9, NE)	1.61 (0.87, 2.97)	0.1231	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.0381
De Novo Metastatic	20/ 182 (11.0)	NE (NE, NE)	14/ 106 (13.2)	90.5 (73.9, NE)	0.72 (0.36, 1.44)	0.3584	
<= 12 Months	10/ 144 (6.9)	NE (NE, NE)	5/ 98 (5.1)	NE (33.8, NE)	1.05 (0.35, 3.16)	0.9337	
> 12 Months	45/ 286 (15.7)	NE (NE, NE)	10/ 189 (5.3)	NE (NE, NE)	2.52 (1.25, 5.07)	0.0078	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.0876
Prior Hormonal Therapy	45/ 354 (12.7)	NE (NE, NE)	12/ 231 (5.2)	NE (NE, NE)	1.90 (0.99, 3.63)	0.0501	
No Prior Hormonal Therapy	30/ 258 (11.6)	NE (NE, NE)	17/ 162 (10.5)	90.5 (73.9, NE)	0.98 (0.53, 1.80)	0.9426	
Age							0.0328
<65 years	54/ 417 (12.9)	NE (82.7, NE)	16/ 288 (5.6)	NE (90.5, NE)	1.87 (1.06, 3.30)	0.0281	
>=65 years	21/ 195 (10.8)	NE (NE, NE)	13/ 105 (12.4)	NE (73.9, NE)	0.76 (0.37, 1.57)	0.4649	
ECOG Performance Status							0.1029
0	47/ 340 (13.8)	NE (NE, NE)	11/ 183 (6.0)	NE (90.5, NE)	2.22 (1.14, 4.34)	0.0169	
1/2	28/ 272 (10.3)	NE (72.6, NE)	18/ 210 (8.6)	NE (73.9, NE)	0.90 (0.49, 1.64)	0.7258	
Bone-only disease at baseline							0.0556
Yes	24/ 129 (18.6)	NE (60.9, NE)	3/ 79 (3.8)	NE (NE, NE)	3.93 (1.15, 13.42)	0.0195	
No	51/ 483 (10.6)	NE (NE, NE)	26/ 314 (8.3)	NE (90.5, NE)	1.08 (0.67, 1.75)	0.7492	
Number of disease sites							0.2788
1	31/ 189 (16.4)	NE (61.8, NE)	7/ 116 (6.0)	NE (NE, NE)	2.32 (1.00, 5.36)	0.0431	
2	16/ 152 (10.5)	NE (NE, NE)	7/ 90 (7.8)	NE (NE, NE)	1.10 (0.43, 2.80)	0.8482	
>=3	28/ 271 (10.3)	NE (82.7, NE)	15/ 187 (8.0)	90.5 (73.9, NE)	1.09 (0.58, 2.05)	0.7937	
Measureable Disease							0.0560
Yes	51/ 482 (10.6)	NE (NE, NE)	26/ 313 (8.3)	NE (90.5, NE)	1.09 (0.67, 1.76)	0.7282	
No	24/ 130 (18.5)	NE (60.9, NE)	3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)	3.77 (1.10, 12.90)	0.0243	
Prior Chemotherapy							0.2839
Yes	41/ 338 (12.1)	NE (NE, NE)	14/ 238 (5.9)	NE (NE, NE)	1.72 (0.92, 3.20)	0.0840	
No	34/ 274 (12.4)	NE (NE, NE)	15/ 155 (9.7)	90.5 (73.9, NE)	1.07 (0.58, 1.97)	0.8360	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8085
Aromatase-Inhibitor	19/ 113 (16.8)	NE (61.8, NE)	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	2.11 (0.71, 6.27)	0.1675	
Anti-estrogen	24/ 234 (10.3)	NE (NE, NE)	9/ 164 (5.5)	NE (NE, NE)	1.54 (0.70, 3.43)	0.2828	
Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.9, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.9915
A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	1.59 (0.34, 7.45)	0.5543	
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		
Disease Site [Stratification]							
Visceral	3/ 311 (1.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	6/ 301 (2.0)		3/ 186 (1.6)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	3/ 182 (1.6)		1/ 106 (0.9)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	6/ 286 (2.1)		2/ 189 (1.1)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	5/ 354 (1.4)		2/ 231 (0.9)				
No Prior Hormonal Therapy	4/ 258 (1.6)		1/ 162 (0.6)				
Age							
<65 years	2/ 417 (0.5)		1/ 288 (0.3)				
>=65 years	7/ 195 (3.6)		2/ 105 (1.9)				
ECOG Performance Status							
0	6/ 340 (1.8)		2/ 183 (1.1)				
1/2	3/ 272 (1.1)		1/ 210 (0.5)				
Bone-only disease at baseline							0.9914
Yes	2/ 129 (1.6)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	7/ 483 (1.4)	NE (NE, NE)	3/ 314 (1.0)	NE (NE, NE)	0.90 (0.23, 3.57)	0.8784	
Number of disease sites							
1	3/ 189 (1.6)		1/ 116 (0.9)				
2	2/ 152 (1.3)		1/ 90 (1.1)				
>=3	4/ 271 (1.5)		1/ 187 (0.5)				
Measureable Disease							0.9914
Yes	7/ 482 (1.5)	NE (NE, NE)	3/ 313 (1.0)	NE (NE, NE)	0.90 (0.23, 3.59)	0.8852	
No	2/ 130 (1.5)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							
Yes	4/ 338 (1.2)		1/ 238 (0.4)				
No	5/ 274 (1.8)		2/ 155 (1.3)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	3/ 113 (2.7)		1/ 65 (1.5)				
Anti-estrogen	2/ 234 (0.9)		1/ 164 (0.6)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	3/ 444 (0.7)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	3/ 301 (1.0)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	3/ 286 (1.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	3/ 354 (0.8)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	1/ 417 (0.2)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	2/ 195 (1.0)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	2/ 340 (0.6)		0/ 183 (0.0)				
1/2	1/ 272 (0.4)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	2/ 129 (1.6)		0/ 79 (0.0)				
No	1/ 483 (0.2)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	2/ 189 (1.1)		0/ 116 (0.0)				
2	1/ 152 (0.7)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	1/ 482 (0.2)		0/ 313 (0.0)				
No	2/ 130 (1.5)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	3/ 338 (0.9)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	1/ 113 (0.9)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	2/ 234 (0.9)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	1/ 444 (0.2)		0/ 222 (0.0)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	0/ 311 (0.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	1/ 301 (0.3)		0/ 186 (0.0)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	0/ 182 (0.0)		0/ 106 (0.0)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	1/ 286 (0.3)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	1/ 354 (0.3)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	0/ 258 (0.0)		0/ 162 (0.0)				
Age							
<65 years	0/ 417 (0.0)		0/ 288 (0.0)				
>=65 years	1/ 195 (0.5)		0/ 105 (0.0)				
ECOG Performance Status							
0	1/ 340 (0.3)		0/ 183 (0.0)				
1/2	0/ 272 (0.0)		0/ 210 (0.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	1/ 129 (0.8)		0/ 79 (0.0)				
No	0/ 483 (0.0)		0/ 314 (0.0)				
Number of disease sites							
1	1/ 189 (0.5)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	0/ 271 (0.0)		0/ 187 (0.0)				
Measureable Disease							
Yes	0/ 482 (0.0)		0/ 313 (0.0)				
No	1/ 130 (0.8)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	1/ 338 (0.3)		0/ 238 (0.0)				
No	0/ 274 (0.0)		0/ 155 (0.0)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	1/ 234 (0.4)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.9919
A5481008 - Paloma-2	8/ 444 (1.8)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	1.35 (0.28, 6.47)	0.7041	
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		
Disease Site [Stratification]							
Visceral	3/ 311 (1.0)		0/ 207 (0.0)				
Non-Visceral	5/ 301 (1.7)		3/ 186 (1.6)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	3/ 182 (1.6)		1/ 106 (0.9)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	5/ 286 (1.7)		2/ 189 (1.1)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	4/ 354 (1.1)		2/ 231 (0.9)				
No Prior Hormonal Therapy	4/ 258 (1.6)		1/ 162 (0.6)				
Age							
<65 years	2/ 417 (0.5)		1/ 288 (0.3)				
>=65 years	6/ 195 (3.1)		2/ 105 (1.9)				
ECOG Performance Status							
0	5/ 340 (1.5)		2/ 183 (1.1)				
1/2	3/ 272 (1.1)		1/ 210 (0.5)				
Bone-only disease at baseline							0.9923
Yes	1/ 129 (0.8)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	7/ 483 (1.4)	NE (NE, NE)	3/ 314 (1.0)	NE (NE, NE)	0.90 (0.23, 3.57)	0.8784	
Number of disease sites							
1	2/ 189 (1.1)		1/ 116 (0.9)				
2	2/ 152 (1.3)		1/ 90 (1.1)				
>=3	4/ 271 (1.5)		1/ 187 (0.5)				
Measureable Disease							0.9923
Yes	7/ 482 (1.5)	NE (NE, NE)	3/ 313 (1.0)	NE (NE, NE)	0.90 (0.23, 3.59)	0.8852	
No	1/ 130 (0.8)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							
Yes	3/ 338 (0.9)		1/ 238 (0.4)				
No	5/ 274 (1.8)		2/ 155 (1.3)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	3/ 113 (2.7)		1/ 65 (1.5)				
Anti-estrogen	1/ 234 (0.4)		1/ 164 (0.6)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.3031
A5481008 - Paloma-2	25/ 444 (5.6)	NE (NE, NE)	10/ 222 (4.5)	NE (NE, NE)	1.03 (0.49, 2.16)	0.9331	
A5481027 - Paloma-4	26/ 168 (15.5)	NE (NE, NE)	15/ 171 (8.8)	NE (NE, NE)	1.67 (0.88, 3.16)	0.1124	
Disease Site [Stratification]							0.0367
Visceral	20/ 311 (6.4)	NE (NE, NE)	17/ 207 (8.2)	NE (NE, NE)	0.79 (0.41, 1.53)	0.4843	
Non-Visceral	31/ 301 (10.3)	NE (NE, NE)	8/ 186 (4.3)	NE (78.4, NE)	2.62 (1.19, 5.80)	0.0137	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4786
De Novo Metastatic	15/ 182 (8.2)	NE (NE, NE)	6/ 106 (5.7)	NE (78.4, NE)	1.40 (0.54, 3.65)	0.4911	
<= 12 Months	8/ 144 (5.6)	NE (NE, NE)	7/ 98 (7.1)	NE (NE, NE)	0.74 (0.25, 2.17)	0.5853	
> 12 Months	28/ 286 (9.8)	NE (NE, NE)	12/ 189 (6.3)	NE (NE, NE)	1.77 (0.89, 3.55)	0.1026	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1517
Prior Hormonal Therapy	26/ 354 (7.3)	NE (NE, NE)	17/ 231 (7.4)	NE (NE, NE)	1.05 (0.56, 1.97)	0.8808	
No Prior Hormonal Therapy	25/ 258 (9.7)	NE (NE, NE)	8/ 162 (4.9)	NE (78.4, NE)	2.05 (0.91, 4.62)	0.0762	
Age							0.5287
<65 years	38/ 417 (9.1)	NE (NE, NE)	21/ 288 (7.3)	NE (NE, NE)	1.29 (0.75, 2.22)	0.3531	
>=65 years	13/ 195 (6.7)	NE (NE, NE)	4/ 105 (3.8)	NE (78.4, NE)	2.01 (0.60, 6.72)	0.2520	
ECOG Performance Status							0.7582
0	22/ 340 (6.5)	NE (NE, NE)	8/ 183 (4.4)	NE (NE, NE)	1.42 (0.62, 3.27)	0.4036	
1/2	29/ 272 (10.7)	NE (NE, NE)	17/ 210 (8.1)	NE (78.4, NE)	1.36 (0.74, 2.51)	0.3206	
Bone-only disease at baseline							0.0439
Yes	15/ 129 (11.6)	NE (NE, NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE, NE)	10.29 (1.32, 80.17)	0.0065	
No	36/ 483 (7.5)	NE (NE, NE)	24/ 314 (7.6)	NE (NE, NE)	1.01 (0.60, 1.72)	0.9597	
Number of disease sites							0.0512
1	19/ 189 (10.1)	NE (NE, NE)	3/ 116 (2.6)	NE (NE, NE)	4.39 (1.27, 15.12)	0.0109	
2	11/ 152 (7.2)	NE (NE, NE)	10/ 90 (11.1)	NE (NE, NE)	0.89 (0.37, 2.16)	0.8070	
>=3	21/ 271 (7.7)	NE (NE, NE)	12/ 187 (6.4)	NE (78.4, NE)	1.11 (0.54, 2.29)	0.7715	
Measureable Disease							0.0552
Yes	37/ 482 (7.7)	NE (NE, NE)	24/ 313 (7.7)	NE (NE, NE)	1.04 (0.62, 1.76)	0.8859	
No	14/ 130 (10.8)	NE (NE, NE)	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)	9.69 (1.23, 76.16)	0.0090	
Prior Chemotherapy							0.7132
Yes	32/ 338 (9.5)	NE (NE, NE)	18/ 238 (7.6)	NE (NE, NE)	1.34 (0.74, 2.42)	0.3347	
No	19/ 274 (6.9)	NE (NE, NE)	7/ 155 (4.5)	NE (78.4, NE)	1.48 (0.61, 3.57)	0.3828	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4047
Aromatase-Inhibitor	12/ 113 (10.6)	NE (89.7, NE)	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	1.47 (0.47, 4.65)	0.5086	
Anti-estrogen	13/ 234 (5.6)	NE (NE, NE)	13/ 164 (7.9)	NE (NE, NE)	0.86 (0.39, 1.88)	0.7070	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							
A5481008 - Paloma-2	5/ 444 (1.1)		2/ 222 (0.9)				
A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)		0/ 171 (0.0)				
Disease Site [Stratification]							
Visceral	1/ 311 (0.3)		1/ 207 (0.5)				
Non-Visceral	4/ 301 (1.3)		1/ 186 (0.5)				
Disease-Free Interval [Stratification]							
De Novo Metastatic	2/ 182 (1.1)		2/ 106 (1.9)				
<= 12 Months	0/ 144 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
> 12 Months	3/ 286 (1.0)		0/ 189 (0.0)				
Hormonal Therapy [Stratification]							
Prior Hormonal Therapy	3/ 354 (0.8)		0/ 231 (0.0)				
No Prior Hormonal Therapy	2/ 258 (0.8)		2/ 162 (1.2)				
Age							
<65 years	2/ 417 (0.5)		1/ 288 (0.3)				
>=65 years	3/ 195 (1.5)		1/ 105 (1.0)				
ECOG Performance Status							
0	1/ 340 (0.3)		0/ 183 (0.0)				
1/2	4/ 272 (1.5)		2/ 210 (1.0)				
Bone-only disease at baseline							
Yes	3/ 129 (2.3)		0/ 79 (0.0)				
No	2/ 483 (0.4)		2/ 314 (0.6)				
Number of disease sites							
1	3/ 189 (1.6)		0/ 116 (0.0)				
2	0/ 152 (0.0)		0/ 90 (0.0)				
>=3	2/ 271 (0.7)		2/ 187 (1.1)				
Measureable Disease							
Yes	2/ 482 (0.4)		2/ 313 (0.6)				
No	3/ 130 (2.3)		0/ 80 (0.0)				
Prior Chemotherapy							
Yes	3/ 338 (0.9)		0/ 238 (0.0)				
No	2/ 274 (0.7)		2/ 155 (1.3)				
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	3/ 113 (2.7)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	0/ 234 (0.0)		0/ 164 (0.0)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.3200
A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.67 (0.22, 2.02)	0.4687	
A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	1.87 (0.34, 10.24)	0.4638	
Disease Site [Stratification]							0.9882
Visceral	4/ 311 (1.3)	NE (NE, NE)	7/ 207 (3.4)	NE (NE, NE)	0.33 (0.09, 1.15)	0.0684	
Non-Visceral	9/ 301 (3.0)	NE (NE, NE)	0/ 186 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Disease-Free Interval [Stratification]							0.4912
De Novo Metastatic	4/ 182 (2.2)	NE (NE, NE)	2/ 106 (1.9)	NE (NE, NE)	1.00 (0.18, 5.51)	0.9971	
<= 12 Months	1/ 144 (0.7)	NE (NE, NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE, NE)	0.26 (0.02, 2.97)	0.2460	
> 12 Months	8/ 286 (2.8)	NE (NE, NE)	3/ 189 (1.6)	NE (NE, NE)	1.42 (0.36, 5.65)	0.6178	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1681
Prior Hormonal Therapy	5/ 354 (1.4)	NE (NE, NE)	5/ 231 (2.2)	NE (NE, NE)	0.40 (0.11, 1.47)	0.1557	
No Prior Hormonal Therapy	8/ 258 (3.1)	NE (NE, NE)	2/ 162 (1.2)	NE (NE, NE)	2.38 (0.50, 11.42)	0.2633	
Age							0.3672
<65 years	8/ 417 (1.9)	NE (NE, NE)	6/ 288 (2.1)	NE (NE, NE)	0.73 (0.25, 2.15)	0.5670	
>=65 years	5/ 195 (2.6)	NE (NE, NE)	1/ 105 (1.0)	NE (NE, NE)	2.55 (0.26, 24.82)	0.4093	
ECOG Performance Status							0.4188
0	7/ 340 (2.1)	NE (NE, NE)	2/ 183 (1.1)	NE (NE, NE)	1.45 (0.29, 7.17)	0.6504	
1/2	6/ 272 (2.2)	NE (NE, NE)	5/ 210 (2.4)	NE (NE, NE)	0.68 (0.19, 2.41)	0.5494	
Bone-only disease at baseline							0.9881
Yes	6/ 129 (4.7)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	7/ 483 (1.4)	NE (NE, NE)	7/ 314 (2.2)	NE (NE, NE)	0.56 (0.19, 1.63)	0.2820	
Number of disease sites							
1	7/ 189 (3.7)		0/ 116 (0.0)				
2	1/ 152 (0.7)		3/ 90 (3.3)				
>=3	5/ 271 (1.8)		4/ 187 (2.1)				
Measureable Disease							0.9879
Yes	7/ 482 (1.5)	NE (NE, NE)	7/ 313 (2.2)	NE (NE, NE)	0.56 (0.19, 1.62)	0.2777	
No	6/ 130 (4.6)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							0.8744
Yes	9/ 338 (2.7)	NE (NE, NE)	5/ 238 (2.1)	NE (NE, NE)	0.93 (0.30, 2.91)	0.8991	
No	4/ 274 (1.5)	NE (NE, NE)	2/ 155 (1.3)	NE (NE, NE)	0.92 (0.17, 5.15)	0.9284	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	4/ 113 (3.5)		2/ 65 (3.1)				
Anti-estrogen	1/ 234 (0.4)		3/ 164 (1.8)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

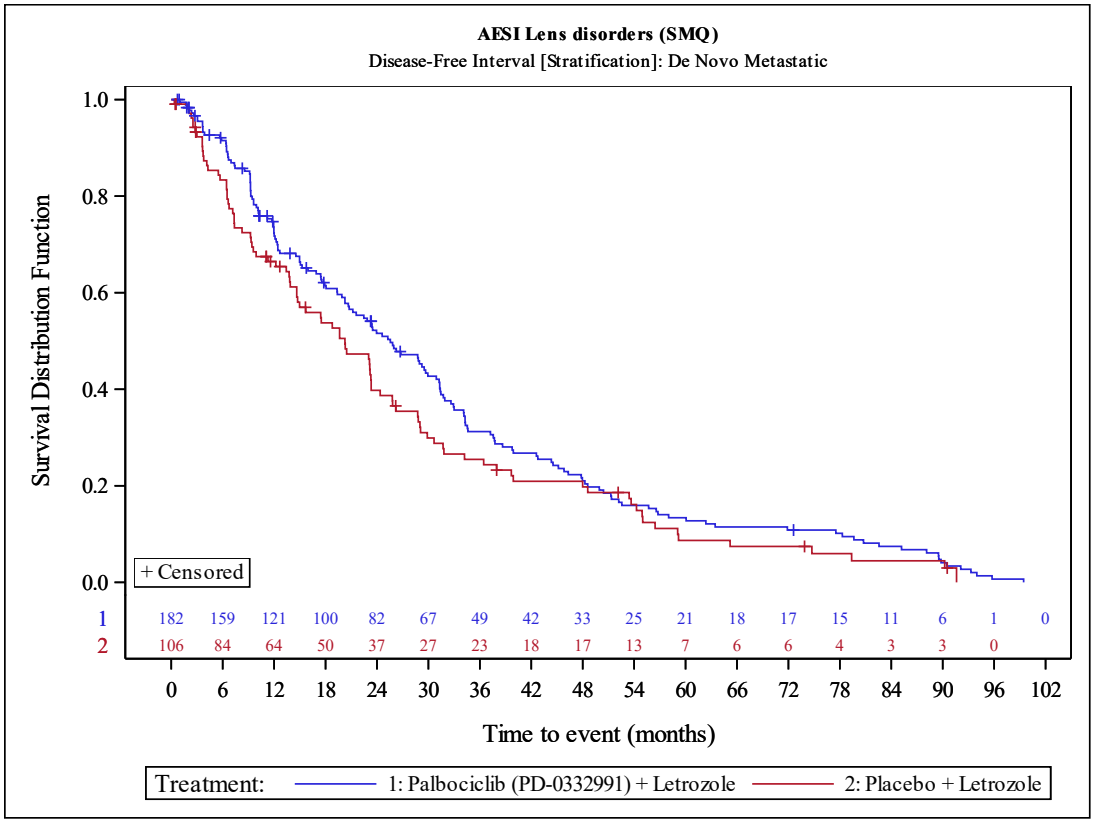
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.5894
A5481008 - Paloma-2	18/ 444 (4.1)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (NE, NE)	1.30 (0.51, 3.28)	0.5827	
A5481027 - Paloma-4	25/ 168 (14.9)	NE (NE, NE)	14/ 171 (8.2)	NE (NE, NE)	1.71 (0.88, 3.29)	0.1074	
Disease Site [Stratification]							0.3308
Visceral	19/ 311 (6.1)	NE (NE, NE)	12/ 207 (5.8)	NE (NE, NE)	1.15 (0.55, 2.39)	0.7212	
Non-Visceral	24/ 301 (8.0)	NE (NE, NE)	8/ 186 (4.3)	NE (78.4, NE)	2.19 (0.97, 4.95)	0.0534	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.7000
De Novo Metastatic	12/ 182 (6.6)	NE (NE, NE)	4/ 106 (3.8)	NE (78.4, NE)	1.70 (0.54, 5.35)	0.3580	
<= 12 Months	7/ 144 (4.9)	NE (NE, NE)	5/ 98 (5.1)	NE (NE, NE)	0.98 (0.29, 3.26)	0.9705	
> 12 Months	24/ 286 (8.4)	NE (NE, NE)	11/ 189 (5.8)	NE (NE, NE)	1.84 (0.89, 3.80)	0.0956	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.1137
Prior Hormonal Therapy	21/ 354 (5.9)	NE (NE, NE)	14/ 231 (6.1)	NE (NE, NE)	1.16 (0.58, 2.31)	0.6675	
No Prior Hormonal Therapy	22/ 258 (8.5)	NE (NE, NE)	6/ 162 (3.7)	NE (78.4, NE)	2.49 (1.00, 6.23)	0.0445	
Age							0.7629
<65 years	34/ 417 (8.2)	NE (NE, NE)	17/ 288 (5.9)	NE (NE, NE)	1.52 (0.84, 2.73)	0.1640	
>=65 years	9/ 195 (4.6)	NE (NE, NE)	3/ 105 (2.9)	NE (78.4, NE)	1.90 (0.46, 7.78)	0.3667	
ECOG Performance Status							0.7395
0	18/ 340 (5.3)	NE (NE, NE)	6/ 183 (3.3)	NE (NE, NE)	1.73 (0.67, 4.46)	0.2502	
1/2	25/ 272 (9.2)	NE (NE, NE)	14/ 210 (6.7)	NE (78.4, NE)	1.51 (0.78, 2.93)	0.2205	
Bone-only disease at baseline							0.1791
Yes	9/ 129 (7.0)	NE (NE, NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE, NE)	7.68 (0.95, 61.87)	0.0250	
No	34/ 483 (7.0)	NE (NE, NE)	19/ 314 (6.1)	NE (NE, NE)	1.27 (0.71, 2.24)	0.4193	
Number of disease sites							0.2697
1	13/ 189 (6.9)	NE (NE, NE)	3/ 116 (2.6)	NE (NE, NE)	3.51 (0.99, 12.46)	0.0388	
2	11/ 152 (7.2)	NE (NE, NE)	8/ 90 (8.9)	NE (NE, NE)	1.15 (0.45, 2.94)	0.7586	
>=3	19/ 271 (7.0)	NE (NE, NE)	9/ 187 (4.8)	NE (78.4, NE)	1.43 (0.64, 3.20)	0.3838	
Measureable Disease							0.2298
Yes	35/ 482 (7.3)	NE (NE, NE)	19/ 313 (6.1)	NE (NE, NE)	1.30 (0.74, 2.29)	0.3671	
No	8/ 130 (6.2)	NE (NE, NE)	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)	6.99 (0.85, 57.33)	0.0367	
Prior Chemotherapy							0.5644
Yes	27/ 338 (8.0)	NE (NE, NE)	15/ 238 (6.3)	NE (NE, NE)	1.51 (0.80, 2.87)	0.2046	
No	16/ 274 (5.8)	NE (NE, NE)	5/ 155 (3.2)	NE (78.4, NE)	1.78 (0.64, 4.93)	0.2649	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6601
Aromatase-Inhibitor	8/ 113 (7.1)	NE (NE, NE)	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)	1.49 (0.39, 5.73)	0.5592	
Anti-estrogen	12/ 234 (5.1)	NE (NE, NE)	11/ 164 (6.7)	NE (NE, NE)	0.99 (0.43, 2.27)	0.9790	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

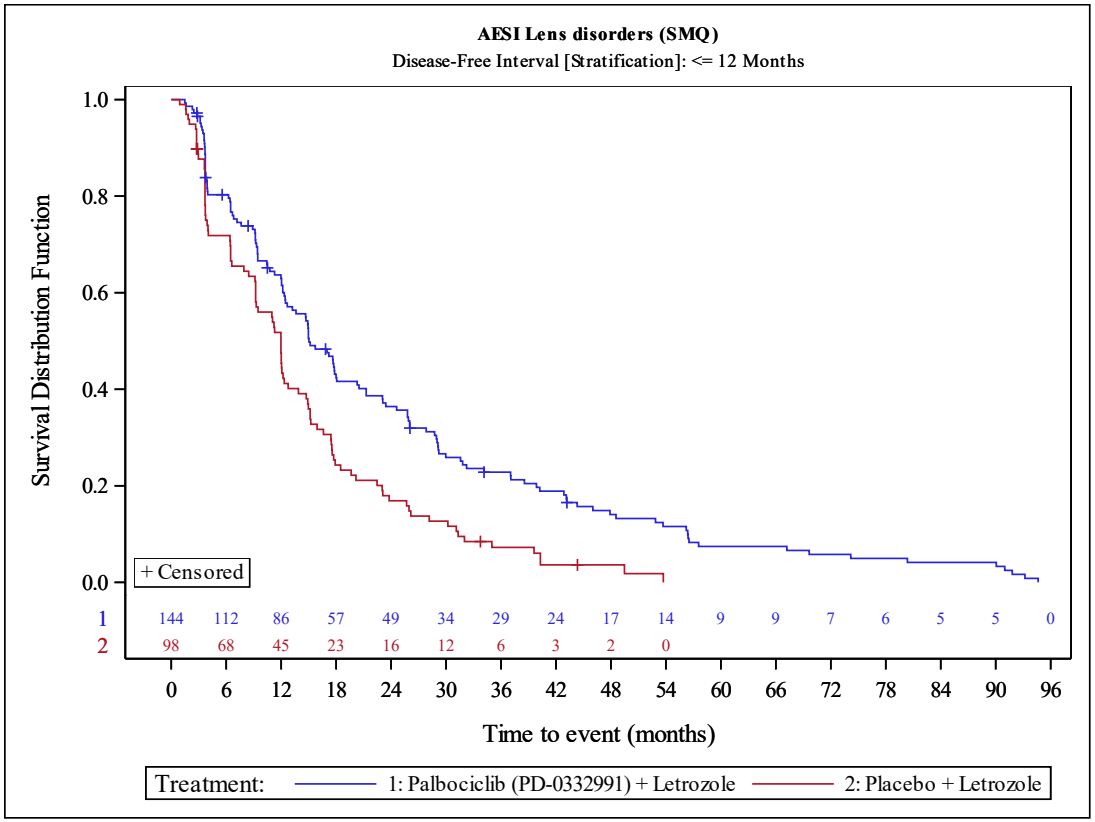
Anhang 4-G 2.15.10: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für AESI – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



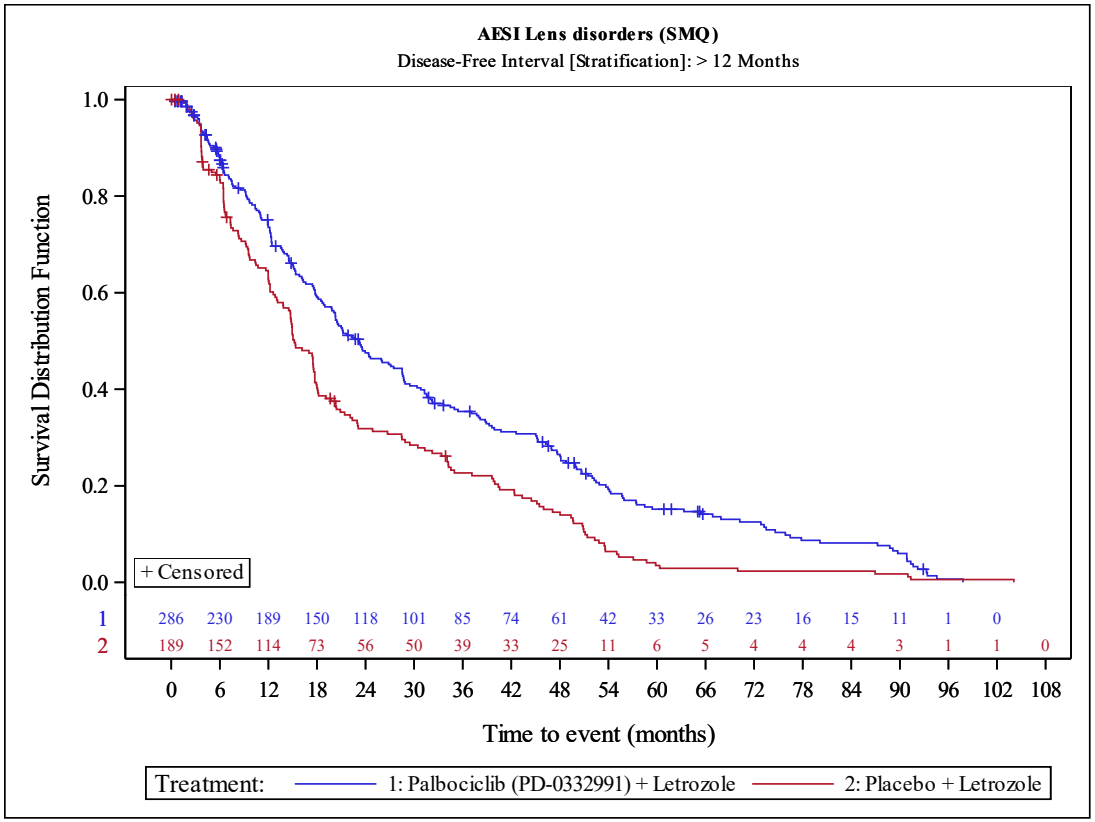
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



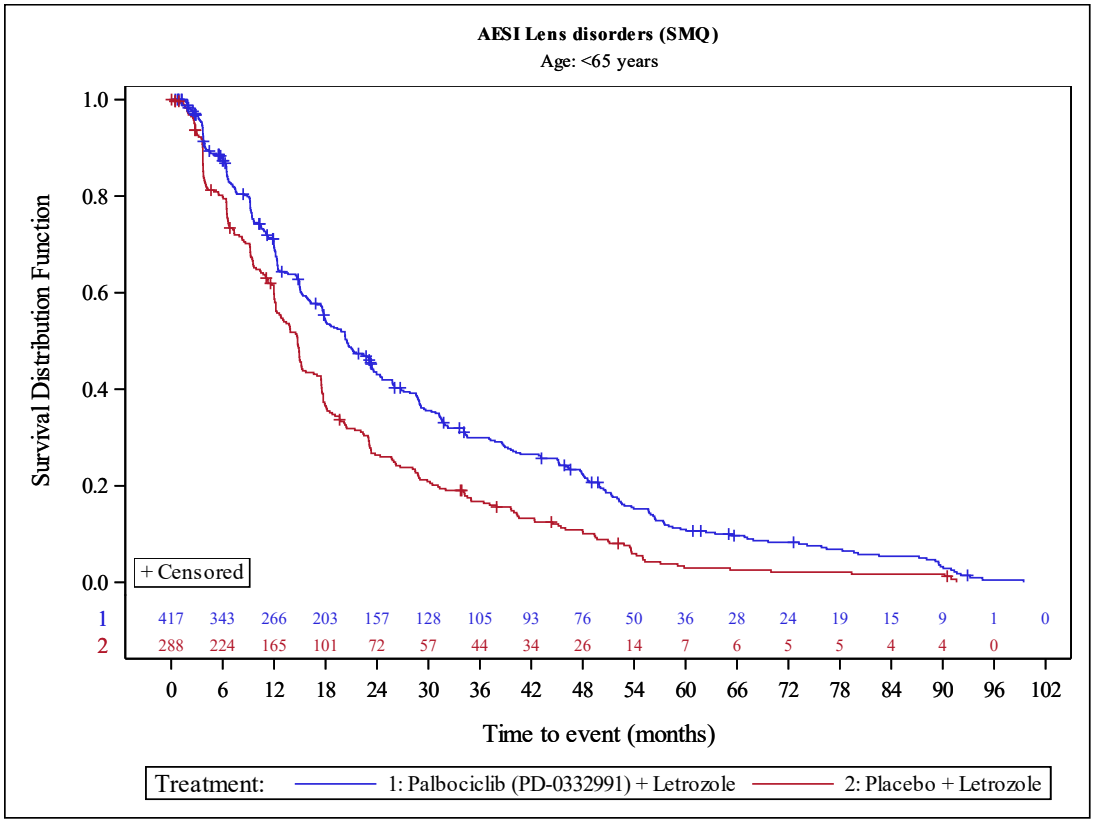
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



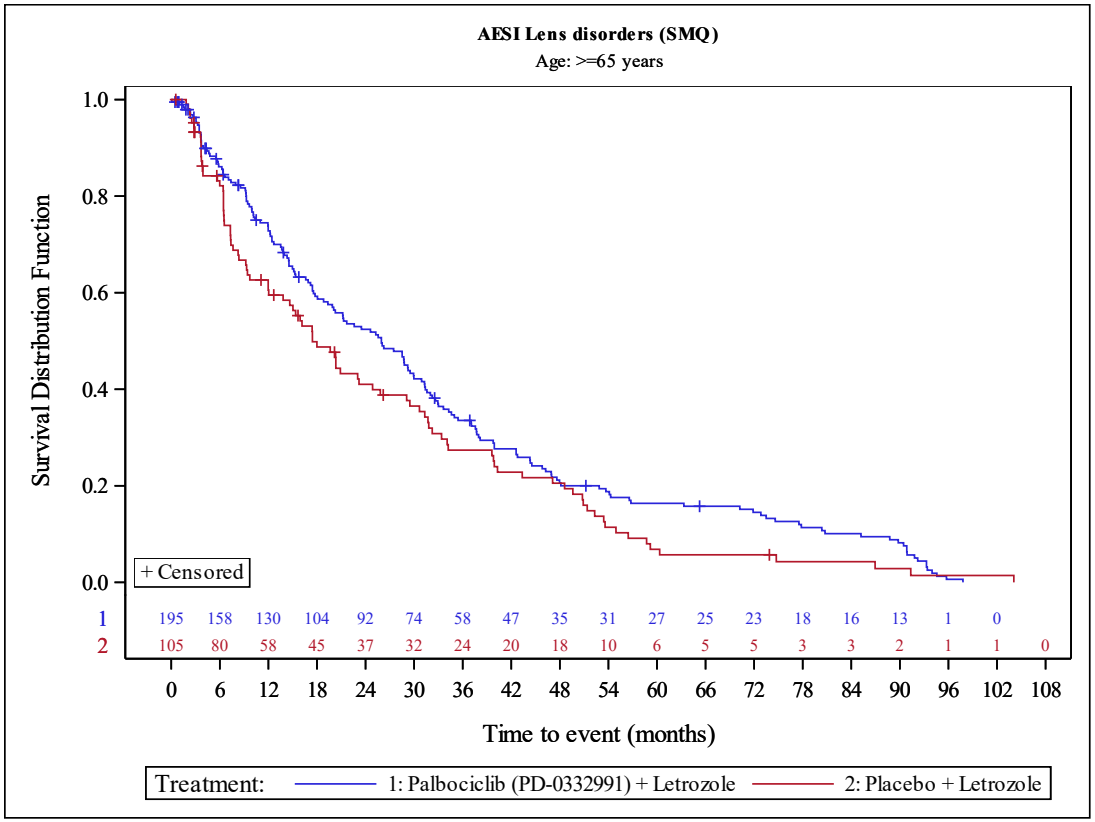
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



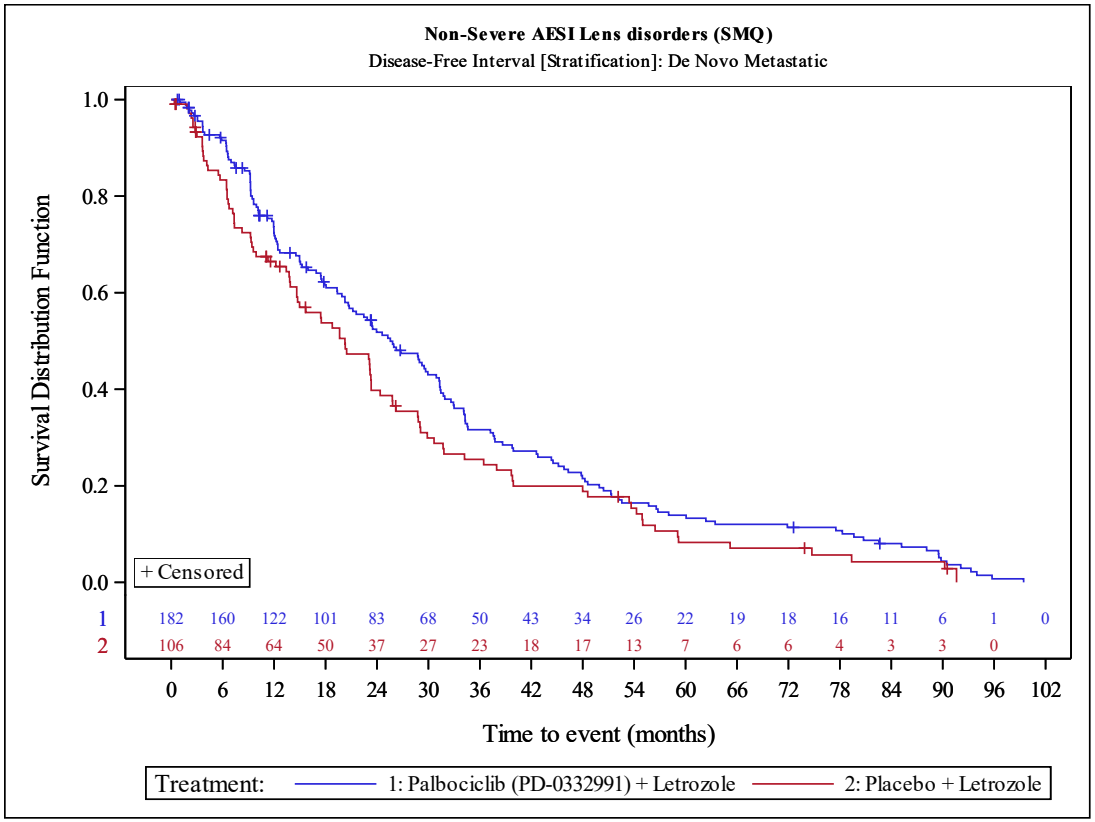
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



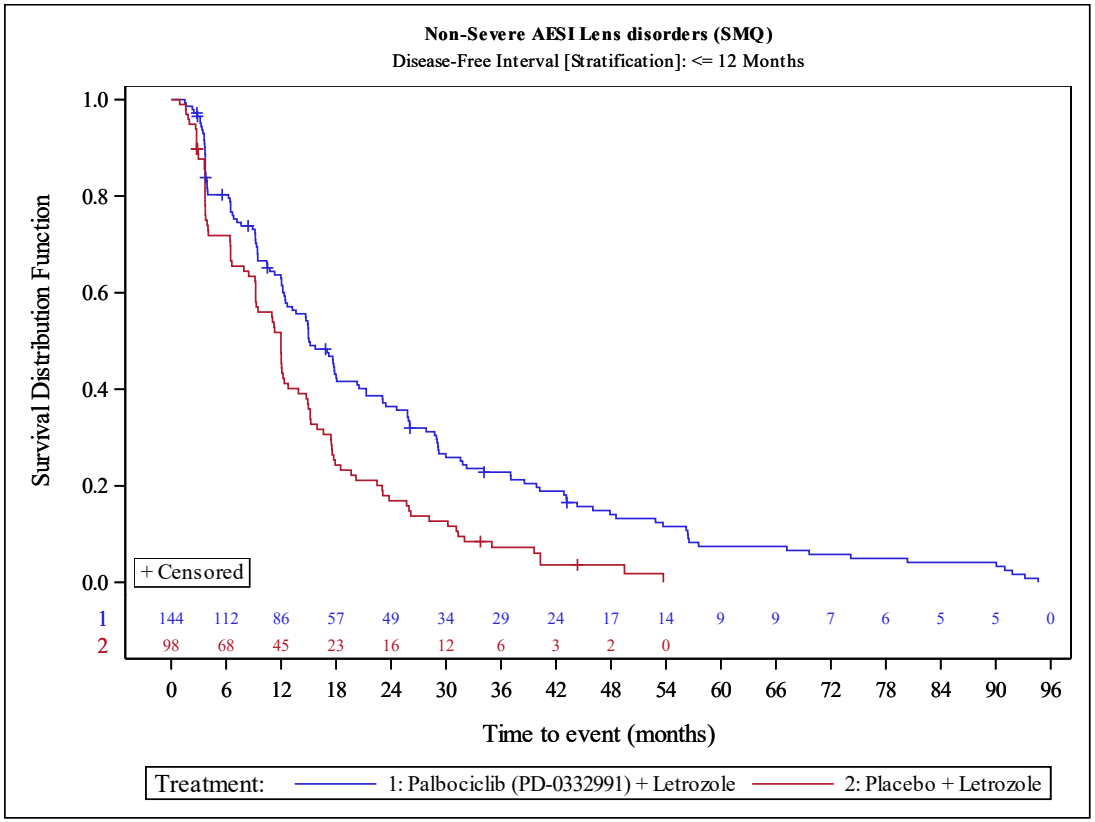
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



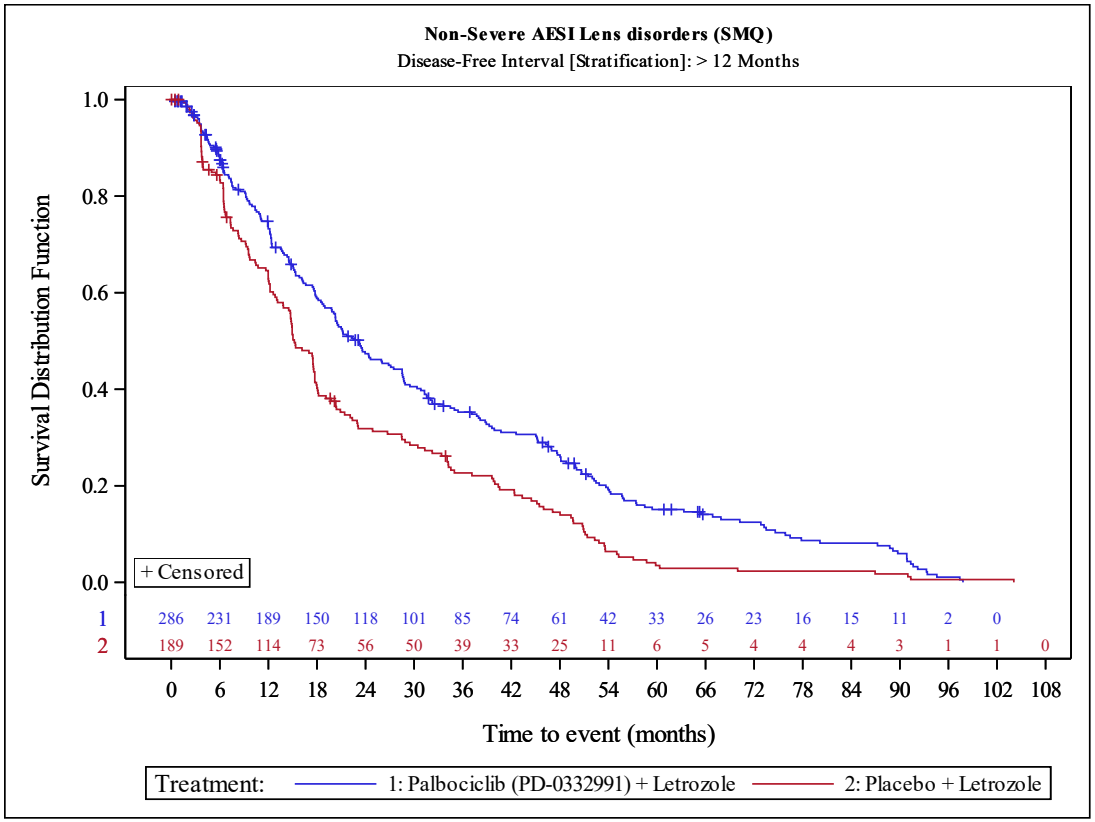
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



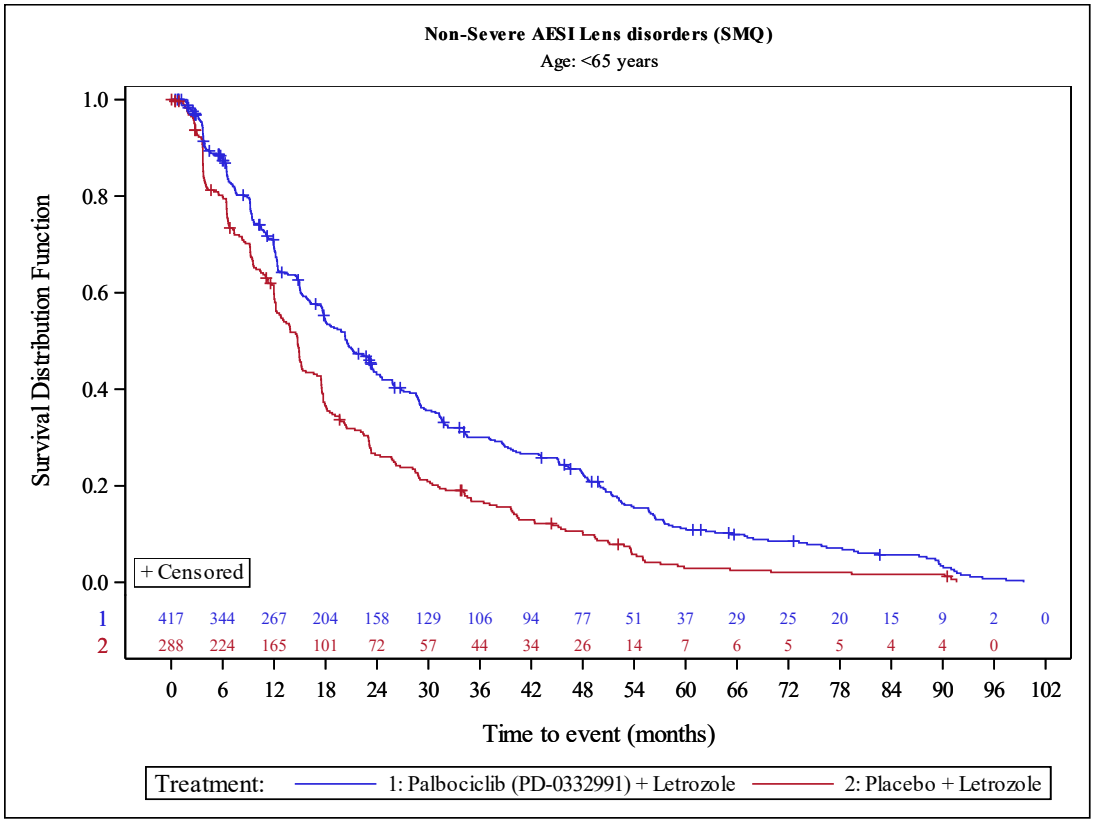
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



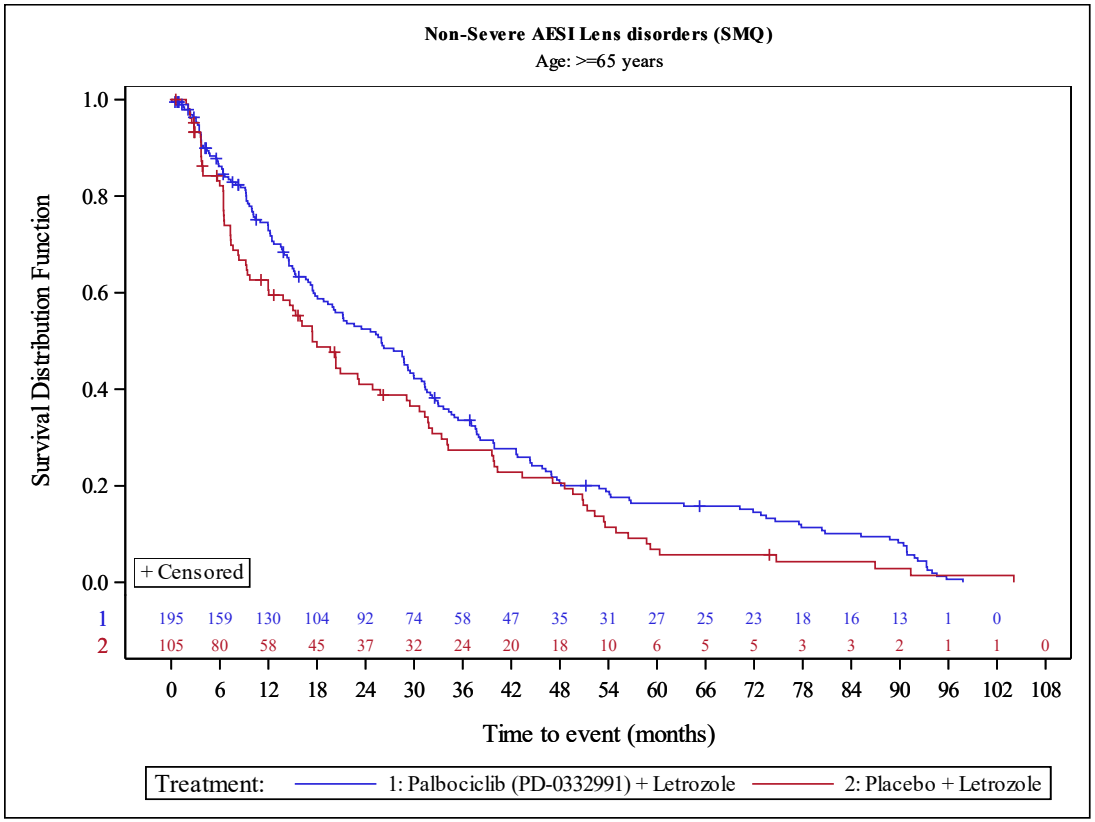
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



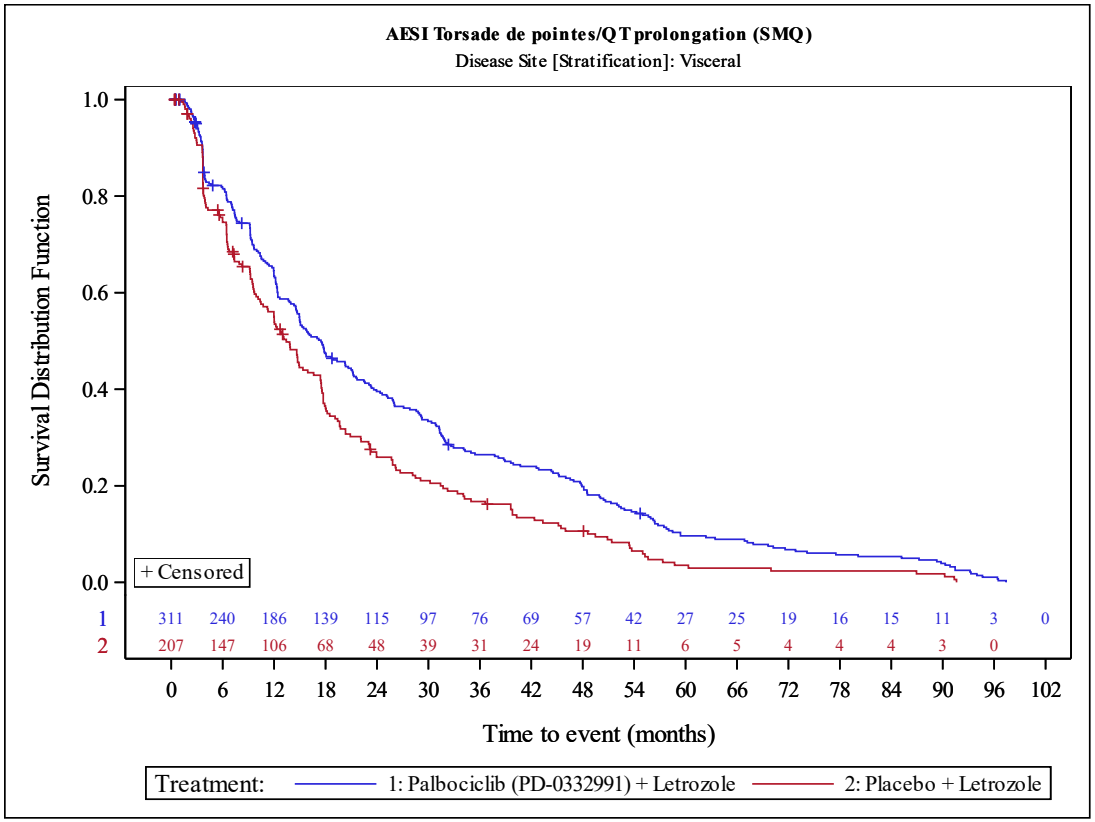
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)
Safety Analysis Set



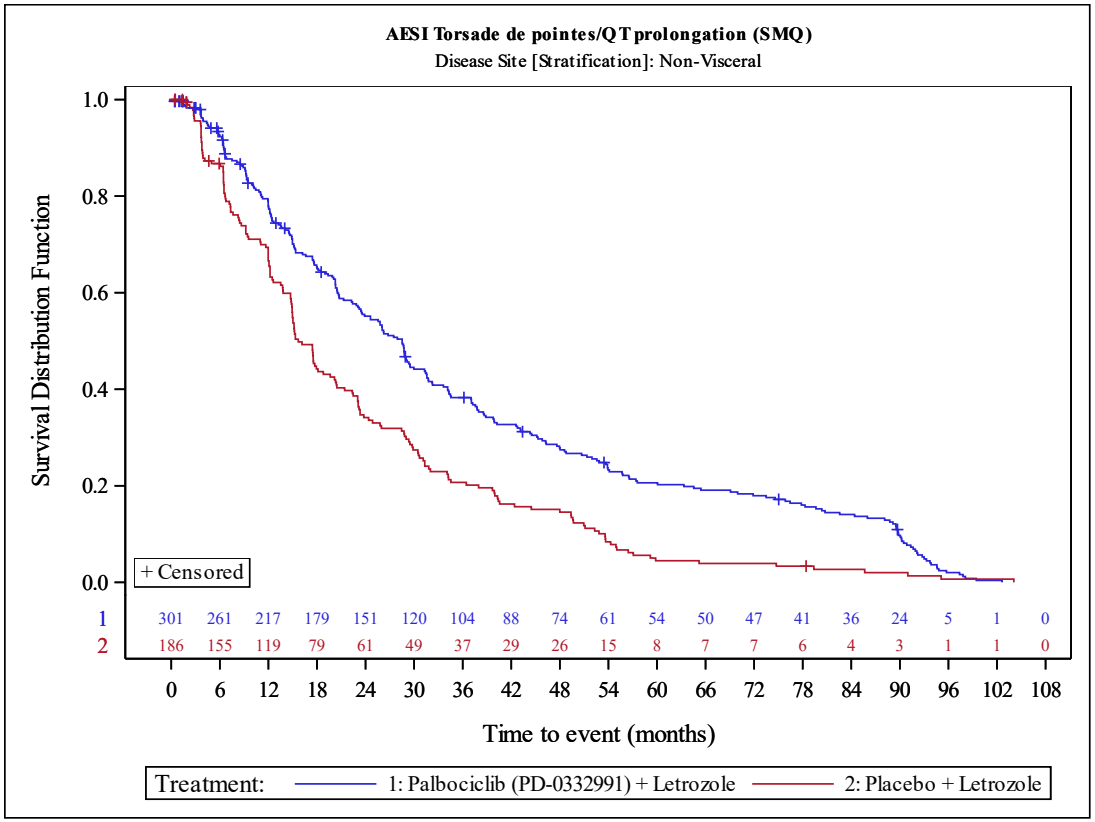
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



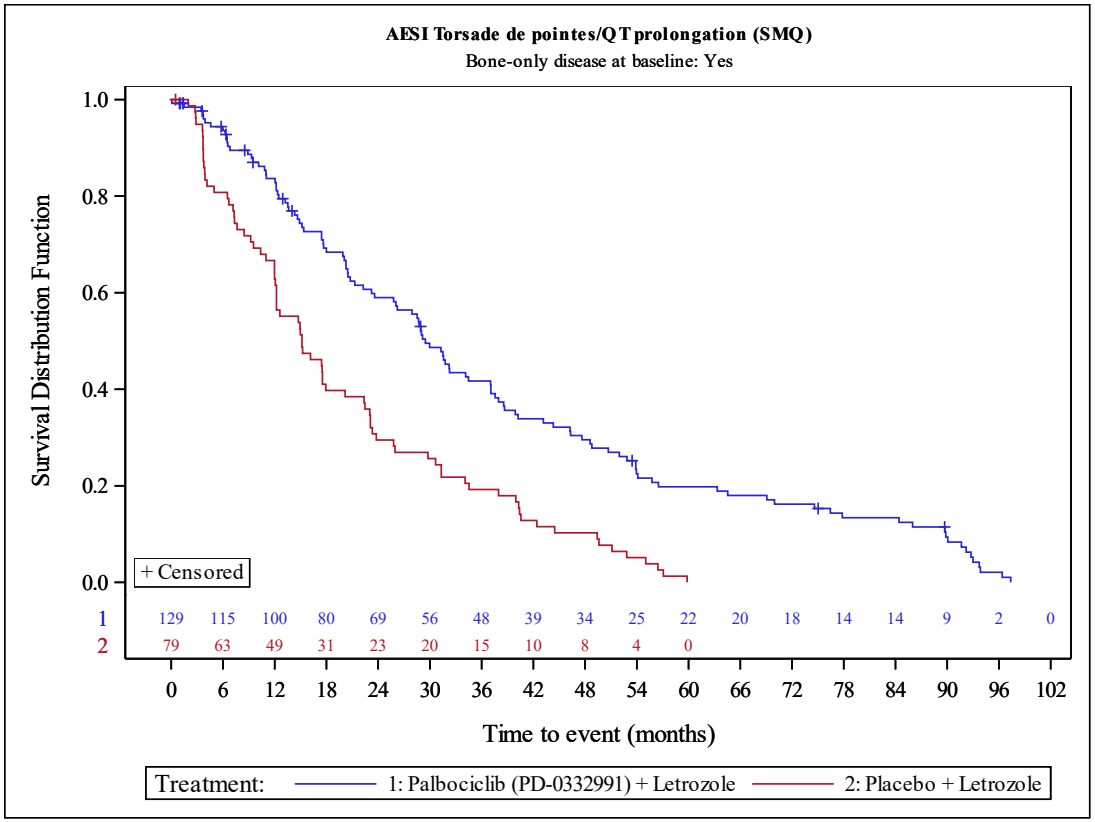
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



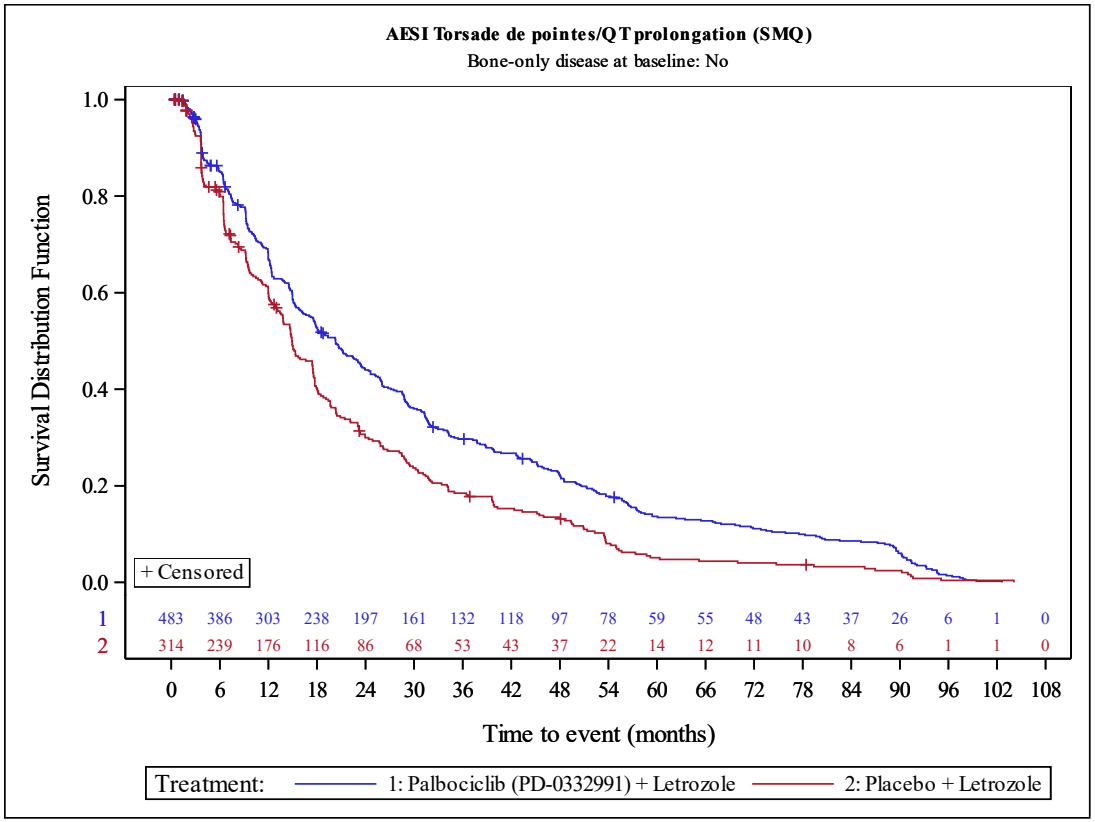
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Anhang 4-G 2.15.11: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.6916
A5481008 - Paloma-2	16/ 444 (3.6)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (85.7, NE)	1.13 (0.41, 3.10)	0.8197	
A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	2.00 (0.37, 10.91)	0.4148	
Disease Site [Stratification]							0.5611
Visceral	11/ 311 (3.5)	NE (NE, NE)	5/ 207 (2.4)	NE (NE, NE)	1.26 (0.42, 3.75)	0.6756	
Non-Visceral	9/ 301 (3.0)	NE (NE, NE)	2/ 186 (1.1)	NE (85.7, NE)	1.41 (0.30, 6.63)	0.6653	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.2828
De Novo Metastatic	6/ 182 (3.3)	NE (NE, NE)	4/ 106 (3.8)	NE (85.7, NE)	0.60 (0.17, 2.16)	0.4336	
<= 12 Months	4/ 144 (2.8)	NE (NE, NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE, NE)	1.48 (0.26, 8.34)	0.6519	
> 12 Months	10/ 286 (3.5)	NE (NE, NE)	1/ 189 (0.5)	NE (NE, NE)	4.72 (0.58, 38.09)	0.1118	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.5859
Prior Hormonal Therapy	11/ 354 (3.1)	NE (NE, NE)	3/ 231 (1.3)	NE (NE, NE)	1.65 (0.44, 6.14)	0.4498	
No Prior Hormonal Therapy	9/ 258 (3.5)	NE (NE, NE)	4/ 162 (2.5)	NE (85.7, NE)	1.08 (0.32, 3.60)	0.9036	
Age							0.4295
<65 years	10/ 417 (2.4)	NE (NE, NE)	5/ 288 (1.7)	NE (NE, NE)	1.05 (0.35, 3.20)	0.9268	
>=65 years	10/ 195 (5.1)	NE (NE, NE)	2/ 105 (1.9)	NE (85.7, NE)	1.74 (0.38, 7.97)	0.4704	
ECOG Performance Status							0.9880
0	6/ 340 (1.8)	NE (NE, NE)	0/ 183 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
1/2	14/ 272 (5.1)	NE (NE, NE)	7/ 210 (3.3)	85.7 (85.7, NE)	1.04 (0.41, 2.68)	0.9297	
Bone-only disease at baseline							0.9867
Yes	6/ 129 (4.7)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
No	14/ 483 (2.9)	NE (NE, NE)	7/ 314 (2.2)	NE (85.7, NE)	1.04 (0.41, 2.63)	0.9347	
Number of disease sites							0.9999
1	6/ 189 (3.2)	NE (NE, NE)	0/ 116 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
2	3/ 152 (2.0)	NE (NE, NE)	0/ 90 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
>=3	11/ 271 (4.1)	NE (NE, NE)	7/ 187 (3.7)	NE (85.7, NE)	0.94 (0.36, 2.45)	0.8917	
Measureable Disease							0.9867
Yes	14/ 482 (2.9)	NE (NE, NE)	7/ 313 (2.2)	NE (85.7, NE)	1.04 (0.41, 2.63)	0.9351	
No	6/ 130 (4.6)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
Prior Chemotherapy							0.2037
Yes	13/ 338 (3.8)	NE (NE, NE)	3/ 238 (1.3)	NE (NE, NE)	2.48 (0.68, 9.00)	0.1548	
No	7/ 274 (2.6)	NE (NE, NE)	4/ 155 (2.6)	NE (85.7, NE)	0.62 (0.18, 2.15)	0.4518	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							
Aromatase-Inhibitor	7/ 113 (6.2)		0/ 65 (0.0)				
Anti-estrogen	4/ 234 (1.7)		3/ 164 (1.8)				
Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Anhang 4-G 2.15.12: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.6749
A5481008 - Paloma-2	63/ 444 (14.2)	NE (NE, NE)	13/ 222 (5.9)	NE (85.7, NE)	1.81 (0.99, 3.30)	0.0496	
A5481027 - Paloma-4	11/ 168 (6.5)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	2.34 (0.74, 7.38)	0.1354	
Disease Site [Stratification]							0.5222
Visceral	30/ 311 (9.6)	NE (NE, NE)	9/ 207 (4.3)	NE (NE, NE)	1.67 (0.78, 3.57)	0.1786	
Non-Visceral	44/ 301 (14.6)	NE (NE, NE)	8/ 186 (4.3)	NE (85.7, NE)	2.12 (0.99, 4.55)	0.0474	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.1222
De Novo Metastatic	22/ 182 (12.1)	NE (NE, NE)	9/ 106 (8.5)	NE (85.7, NE)	1.07 (0.49, 2.33)	0.8673	
<= 12 Months	11/ 144 (7.6)	NE (NE, NE)	3/ 98 (3.1)	NE (NE, NE)	1.51 (0.39, 5.82)	0.5433	
> 12 Months	41/ 286 (14.3)	NE (NE, NE)	5/ 189 (2.6)	NE (NE, NE)	3.75 (1.47, 9.58)	0.0032	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.3674
Prior Hormonal Therapy	40/ 354 (11.3)	NE (NE, NE)	7/ 231 (3.0)	NE (NE, NE)	2.59 (1.15, 5.85)	0.0179	
No Prior Hormonal Therapy	34/ 258 (13.2)	NE (NE, NE)	10/ 162 (6.2)	NE (85.7, NE)	1.53 (0.75, 3.12)	0.2423	
Age							0.7277
<65 years	33/ 417 (7.9)	NE (NE, NE)	9/ 288 (3.1)	NE (NE, NE)	1.75 (0.82, 3.72)	0.1412	
>=65 years	41/ 195 (21.0)	NE (NE, NE)	8/ 105 (7.6)	NE (85.7, NE)	1.85 (0.87, 3.96)	0.1049	
ECOG Performance Status							0.6231
0	36/ 340 (10.6)	NE (NE, NE)	6/ 183 (3.3)	NE (NE, NE)	2.20 (0.92, 5.26)	0.0705	
1/2	38/ 272 (14.0)	NE (NE, NE)	11/ 210 (5.2)	85.7 (85.7, NE)	1.82 (0.92, 3.61)	0.0805	
Bone-only disease at baseline							0.4499
Yes	18/ 129 (14.0)	NE (NE, NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE, NE)	2.43 (0.56, 10.58)	0.2215	
No	56/ 483 (11.6)	NE (NE, NE)	15/ 314 (4.8)	NE (85.7, NE)	1.83 (1.03, 3.25)	0.0378	
Number of disease sites							0.4616
1	22/ 189 (11.6)	NE (NE, NE)	3/ 116 (2.6)	NE (NE, NE)	2.58 (0.77, 8.70)	0.1118	
2	19/ 152 (12.5)	NE (NE, NE)	6/ 90 (6.7)	NE (NE, NE)	1.42 (0.55, 3.65)	0.4651	
>=3	33/ 271 (12.2)	NE (82.7, NE)	8/ 187 (4.3)	NE (85.7, NE)	2.21 (1.02, 4.82)	0.0403	
Measureable Disease							0.7766
Yes	55/ 482 (11.4)	NE (NE, NE)	14/ 313 (4.5)	NE (85.7, NE)	1.91 (1.06, 3.46)	0.0298	
No	19/ 130 (14.6)	NE (NE, NE)	3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)	1.74 (0.51, 5.96)	0.3696	
Prior Chemotherapy							0.1978
Yes	39/ 338 (11.5)	NE (NE, NE)	7/ 238 (2.9)	NE (NE, NE)	2.64 (1.16, 5.99)	0.0161	
No	35/ 274 (12.8)	NE (NE, NE)	10/ 155 (6.5)	NE (85.7, NE)	1.41 (0.70, 2.87)	0.3343	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7094
Aromatase-Inhibitor	14/ 113 (12.4)	NE (NE, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	5.00 (0.65, 38.15)	0.0849	
Anti-estrogen	25/ 234 (10.7)	NE (NE, NE)	6/ 164 (3.7)	NE (NE, NE)	2.15 (0.86, 5.38)	0.0932	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.2451
A5481008 - Paloma-2	40/ 444 (9.0)	NE (NE, NE)	12/ 222 (5.4)	NE (85.7, NE)	1.23 (0.64, 2.36)	0.5287	
A5481027 - Paloma-4	10/ 168 (6.0)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	2.86 (0.78, 10.43)	0.0965	
Disease Site [Stratification]							0.8328
Visceral	20/ 311 (6.4)	NE (NE, NE)	7/ 207 (3.4)	NE (NE, NE)	1.50 (0.62, 3.60)	0.3648	
Non-Visceral	30/ 301 (10.0)	NE (NE, NE)	8/ 186 (4.3)	NE (85.7, NE)	1.47 (0.67, 3.25)	0.3373	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.1218
De Novo Metastatic	13/ 182 (7.1)	NE (NE, NE)	8/ 106 (7.5)	NE (85.7, NE)	0.71 (0.29, 1.73)	0.4519	
<= 12 Months	8/ 144 (5.6)	NE (NE, NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE, NE)	1.52 (0.29, 7.95)	0.6175	
> 12 Months	29/ 286 (10.1)	NE (NE, NE)	5/ 189 (2.6)	NE (NE, NE)	2.76 (1.05, 7.23)	0.0319	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.2354
Prior Hormonal Therapy	29/ 354 (8.2)	NE (NE, NE)	6/ 231 (2.6)	NE (NE, NE)	2.16 (0.88, 5.28)	0.0848	
No Prior Hormonal Therapy	21/ 258 (8.1)	NE (NE, NE)	9/ 162 (5.6)	NE (85.7, NE)	1.10 (0.50, 2.44)	0.8169	
Age							0.7333
<65 years	22/ 417 (5.3)	NE (NE, NE)	8/ 288 (2.8)	NE (NE, NE)	1.41 (0.61, 3.22)	0.4186	
>=65 years	28/ 195 (14.4)	NE (NE, NE)	7/ 105 (6.7)	NE (85.7, NE)	1.42 (0.62, 3.25)	0.4070	
ECOG Performance Status							0.3605
0	23/ 340 (6.8)	NE (NE, NE)	4/ 183 (2.2)	NE (NE, NE)	2.13 (0.73, 6.22)	0.1572	
1/2	27/ 272 (9.9)	NE (NE, NE)	11/ 210 (5.2)	85.7 (85.7, NE)	1.28 (0.62, 2.64)	0.4973	
Bone-only disease at baseline							0.4136
Yes	14/ 129 (10.9)	NE (NE, NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE, NE)	1.91 (0.43, 8.53)	0.3889	
No	36/ 483 (7.5)	NE (NE, NE)	13/ 314 (4.1)	NE (85.7, NE)	1.40 (0.74, 2.67)	0.3029	
Number of disease sites							0.5814
1	17/ 189 (9.0)	NE (NE, NE)	3/ 116 (2.6)	NE (NE, NE)	2.00 (0.58, 6.91)	0.2626	
2	13/ 152 (8.6)	NE (NE, NE)	5/ 90 (5.6)	NE (NE, NE)	1.11 (0.38, 3.25)	0.8472	
>=3	20/ 271 (7.4)	NE (NE, NE)	7/ 187 (3.7)	NE (85.7, NE)	1.58 (0.66, 3.77)	0.2990	
Measureable Disease							0.8004
Yes	36/ 482 (7.5)	NE (NE, NE)	12/ 313 (3.8)	NE (85.7, NE)	1.52 (0.78, 2.95)	0.2123	
No	14/ 130 (10.8)	NE (NE, NE)	3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)	1.27 (0.36, 4.51)	0.7092	
Prior Chemotherapy							0.1023
Yes	29/ 338 (8.6)	NE (NE, NE)	6/ 238 (2.5)	NE (NE, NE)	2.33 (0.95, 5.71)	0.0584	
No	21/ 274 (7.7)	NE (NE, NE)	9/ 155 (5.8)	NE (85.7, NE)	0.95 (0.43, 2.09)	0.9013	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8074
Aromatase-Inhibitor	10/ 113 (8.8)	NE (NE, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	3.62 (0.46, 28.45)	0.1913	
Anti-estrogen	18/ 234 (7.7)	NE (NE, NE)	5/ 164 (3.0)	NE (NE, NE)	1.82 (0.66, 5.05)	0.2437	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.2308
A5481008 - Paloma-2	39/ 444 (8.8)	NE (NE, NE)	12/ 222 (5.4)	NE (85.7, NE)	1.20 (0.62, 2.30)	0.5852	
A5481027 - Paloma-4	10/ 168 (6.0)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	2.86 (0.78, 10.43)	0.0965	
Disease Site [Stratification]							0.7673
Visceral	19/ 311 (6.1)	NE (NE, NE)	7/ 207 (3.4)	NE (NE, NE)	1.43 (0.59, 3.47)	0.4224	
Non-Visceral	30/ 301 (10.0)	NE (NE, NE)	8/ 186 (4.3)	NE (85.7, NE)	1.47 (0.67, 3.25)	0.3373	
Disease-Free Interval [Stratification]							0.1353
De Novo Metastatic	13/ 182 (7.1)	NE (NE, NE)	8/ 106 (7.5)	NE (85.7, NE)	0.71 (0.29, 1.73)	0.4519	
<= 12 Months	8/ 144 (5.6)	NE (NE, NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE, NE)	1.52 (0.29, 7.95)	0.6175	
> 12 Months	28/ 286 (9.8)	NE (NE, NE)	5/ 189 (2.6)	NE (NE, NE)	2.67 (1.02, 7.03)	0.0386	
Hormonal Therapy [Stratification]							0.2599
Prior Hormonal Therapy	28/ 354 (7.9)	NE (NE, NE)	6/ 231 (2.6)	NE (NE, NE)	2.09 (0.85, 5.14)	0.1000	
No Prior Hormonal Therapy	21/ 258 (8.1)	NE (NE, NE)	9/ 162 (5.6)	NE (85.7, NE)	1.10 (0.50, 2.44)	0.8169	
Age							0.7800
<65 years	22/ 417 (5.3)	NE (NE, NE)	8/ 288 (2.8)	NE (NE, NE)	1.41 (0.61, 3.22)	0.4186	
>=65 years	27/ 195 (13.8)	NE (NE, NE)	7/ 105 (6.7)	NE (85.7, NE)	1.37 (0.59, 3.15)	0.4598	
ECOG Performance Status							0.4003
0	22/ 340 (6.5)	NE (NE, NE)	4/ 183 (2.2)	NE (NE, NE)	2.04 (0.70, 5.98)	0.1851	
1/2	27/ 272 (9.9)	NE (NE, NE)	11/ 210 (5.2)	85.7 (85.7, NE)	1.28 (0.62, 2.64)	0.4973	
Bone-only disease at baseline							0.3947
Yes	14/ 129 (10.9)	NE (NE, NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE, NE)	1.91 (0.43, 8.53)	0.3889	
No	35/ 483 (7.2)	NE (NE, NE)	13/ 314 (4.1)	NE (85.7, NE)	1.36 (0.71, 2.61)	0.3439	
Number of disease sites							0.5775
1	17/ 189 (9.0)	NE (NE, NE)	3/ 116 (2.6)	NE (NE, NE)	2.00 (0.58, 6.91)	0.2626	
2	13/ 152 (8.6)	NE (NE, NE)	5/ 90 (5.6)	NE (NE, NE)	1.11 (0.38, 3.25)	0.8472	
>=3	19/ 271 (7.0)	NE (NE, NE)	7/ 187 (3.7)	NE (85.7, NE)	1.51 (0.63, 3.63)	0.3518	
Measureable Disease							0.7710
Yes	35/ 482 (7.3)	NE (NE, NE)	12/ 313 (3.8)	NE (85.7, NE)	1.48 (0.76, 2.88)	0.2439	
No	14/ 130 (10.8)	NE (NE, NE)	3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)	1.27 (0.36, 4.51)	0.7092	
Prior Chemotherapy							0.1161
Yes	28/ 338 (8.3)	NE (NE, NE)	6/ 238 (2.5)	NE (NE, NE)	2.26 (0.92, 5.56)	0.0695	
No	21/ 274 (7.7)	NE (NE, NE)	9/ 155 (5.8)	NE (85.7, NE)	0.95 (0.43, 2.09)	0.9013	
Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8552
Aromatase-Inhibitor	9/ 113 (8.0)	NE (NE, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	3.21 (0.40, 25.56)	0.2434	
Anti-estrogen	18/ 234 (7.7)	NE (NE, NE)	5/ 164 (3.0)	NE (NE, NE)	1.82 (0.66, 5.05)	0.2437	
Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

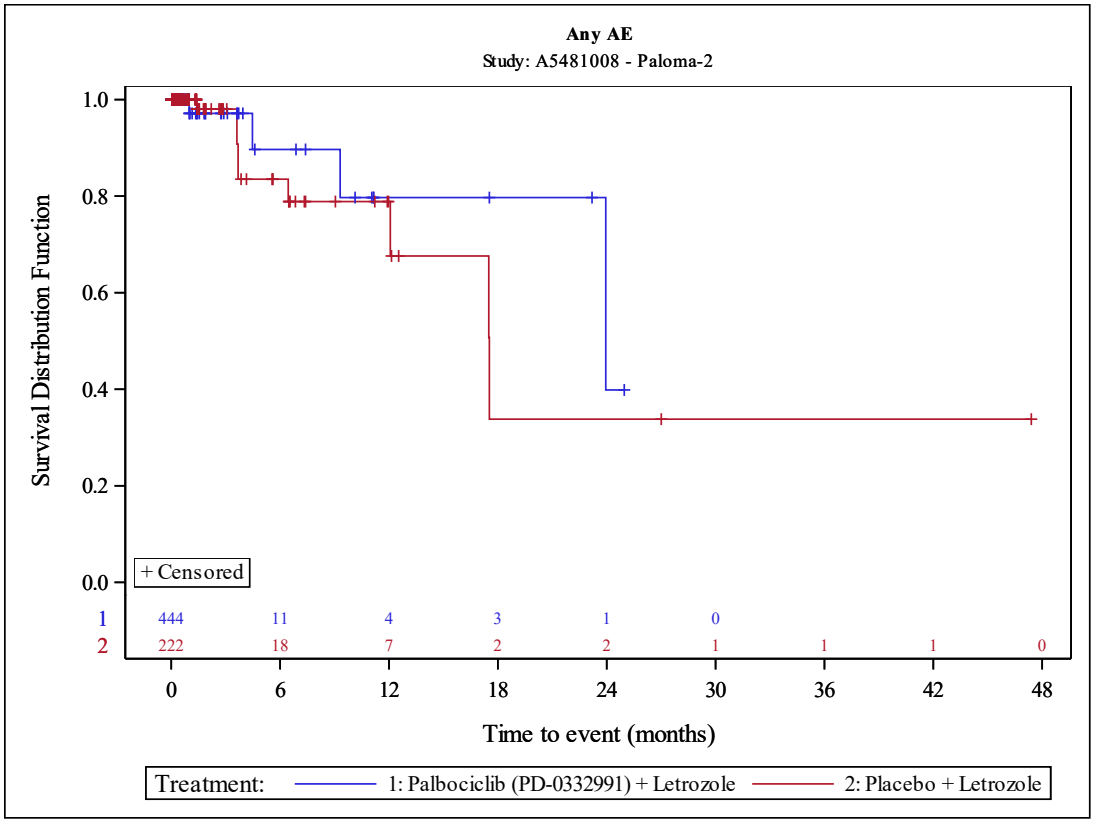
Anhang 4-G 2.15.13: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events excluding Progression-related Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.0003
A5481008 - Paloma-2	440/ 444 (99.1)	0.4 (0.3, 0.5)	213/ 222 (95.9)	0.4 (0.3, 0.5)	1.50 (1.27, 1.77)	<.0001	
A5481027 - Paloma-4	168/ 168 (100.0)	0.5 (NE, NE)	155/ 171 (90.6)	1.0 (0.7, 1.4)	4.16 (3.12, 5.55)	<.0001	

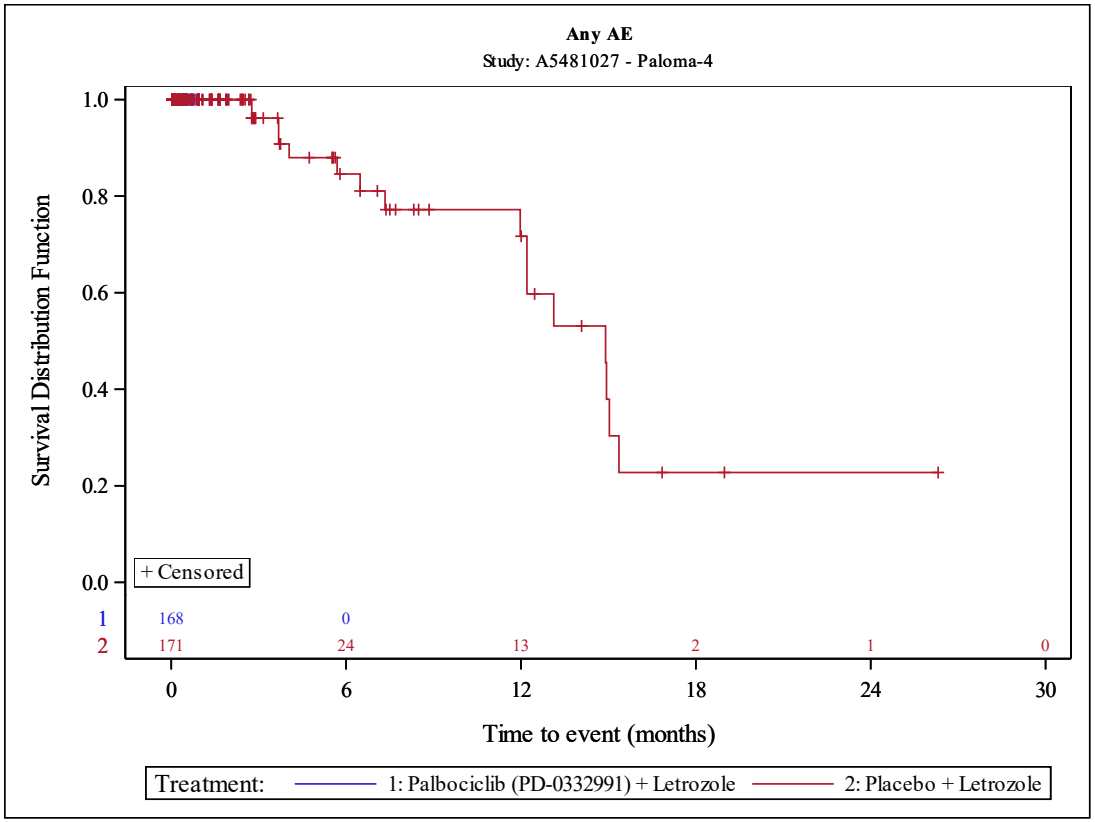
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Serious Adverse Events excluding Progression-related Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.7467
A5481008 - Paloma-2	121/ 444 (27.3)	94.2 (65.5, NE)	38/ 222 (17.1)	85.7 (72.7, NE)	1.30 (0.90, 1.88)	0.1587	
A5481027 - Paloma-4	26/ 168 (15.5)	NE (NE, NE)	16/ 171 (9.4)	NE (NE, NE)	1.52 (0.82, 2.85)	0.1823	

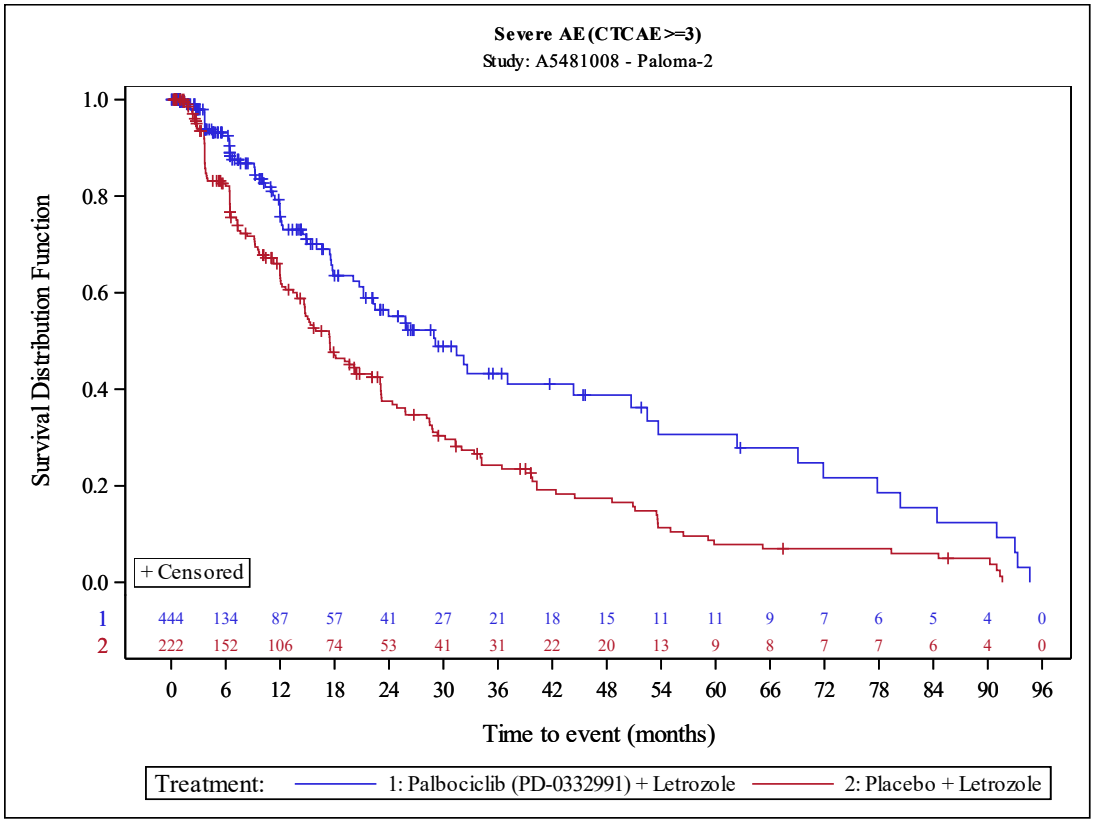
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) excluding Progression-related Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							<.0001
A5481008 - Paloma-2	369/ 444 (83.1)	1.0 (1.0, 1.4)	69/ 222 (31.1)	67.4 (31.4, NE)	4.68 (3.61, 6.06)	<.0001	
A5481027 - Paloma-4	153/ 168 (91.1)	0.7 (0.5, 0.7)	38/ 171 (22.2)	NE (52.5, NE)	11.43 (7.83, 16.70)	<.0001	

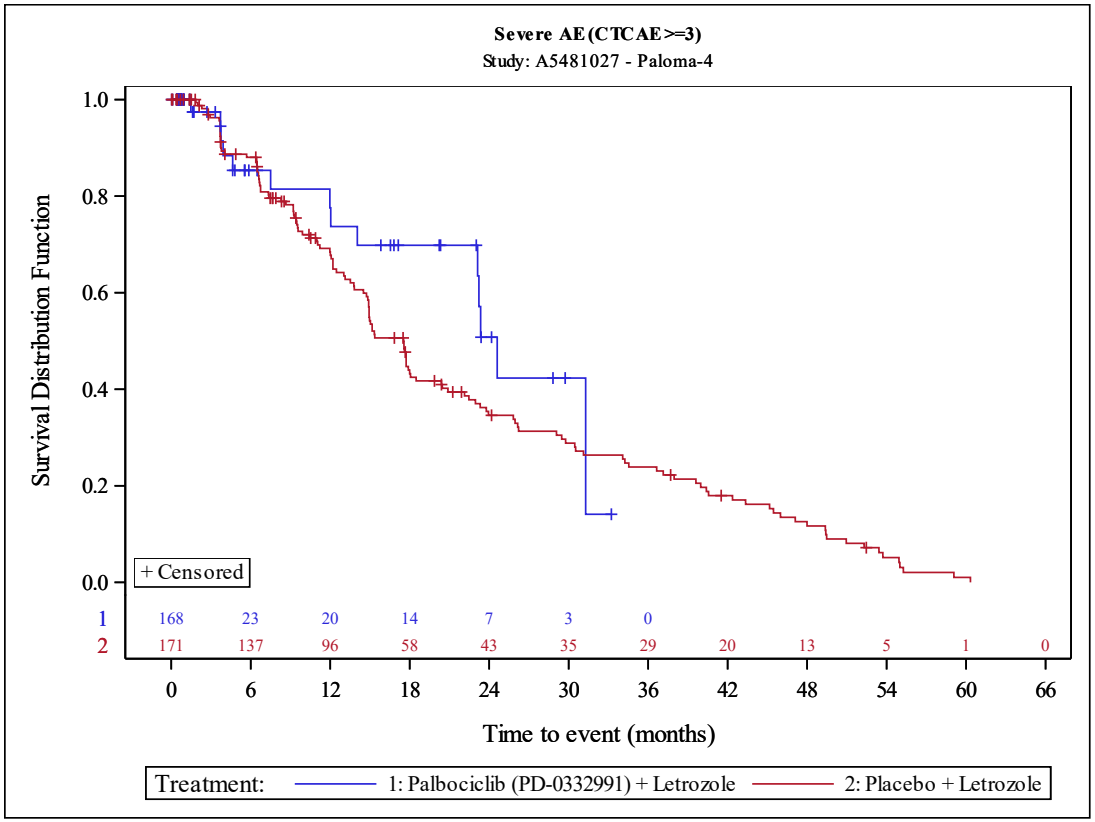
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



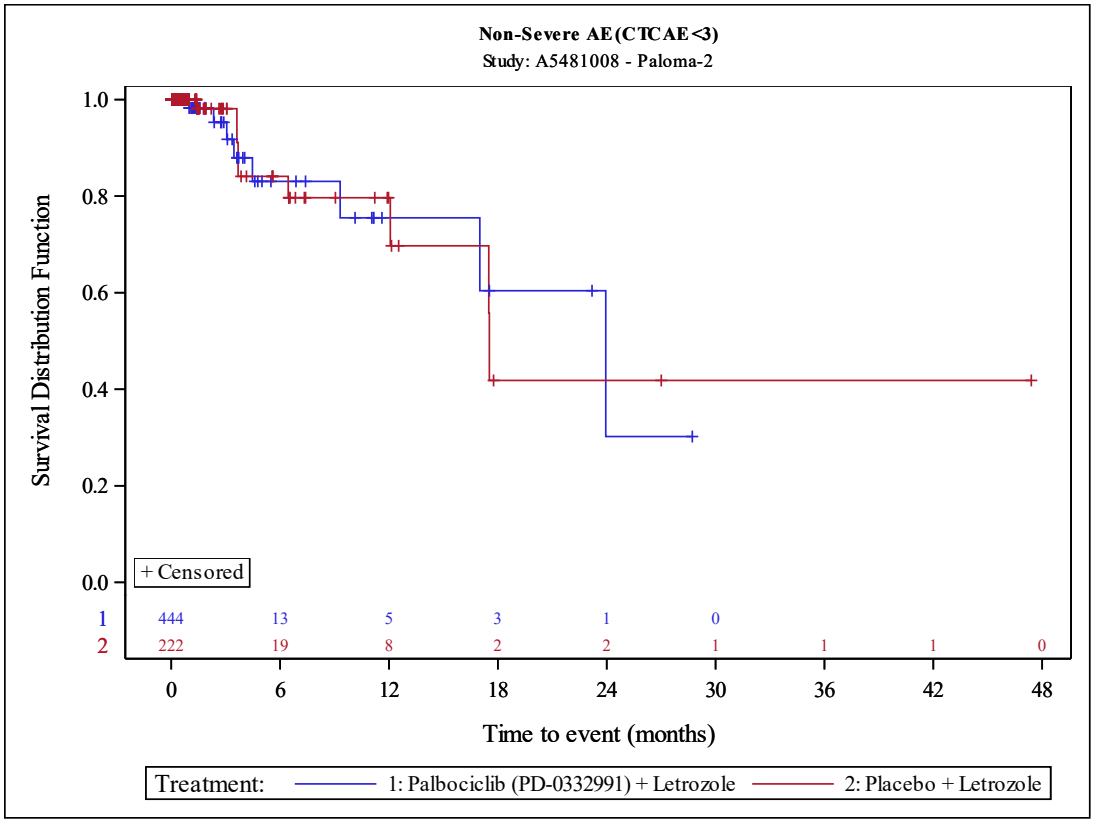
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE <3) excluding Progression-related Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.0006
A5481008 - Paloma-2	436/ 444 (98.2)	0.4 (0.3, 0.5)	213/ 222 (95.9)	0.4 (0.3, 0.5)	1.35 (1.14, 1.59)	0.0005	
A5481027 - Paloma-4	168/ 168 (100.0)	0.5 (NE, NE)	154/ 171 (90.1)	1.0 (0.7, 1.4)	2.91 (2.28, 3.73)	<.0001	

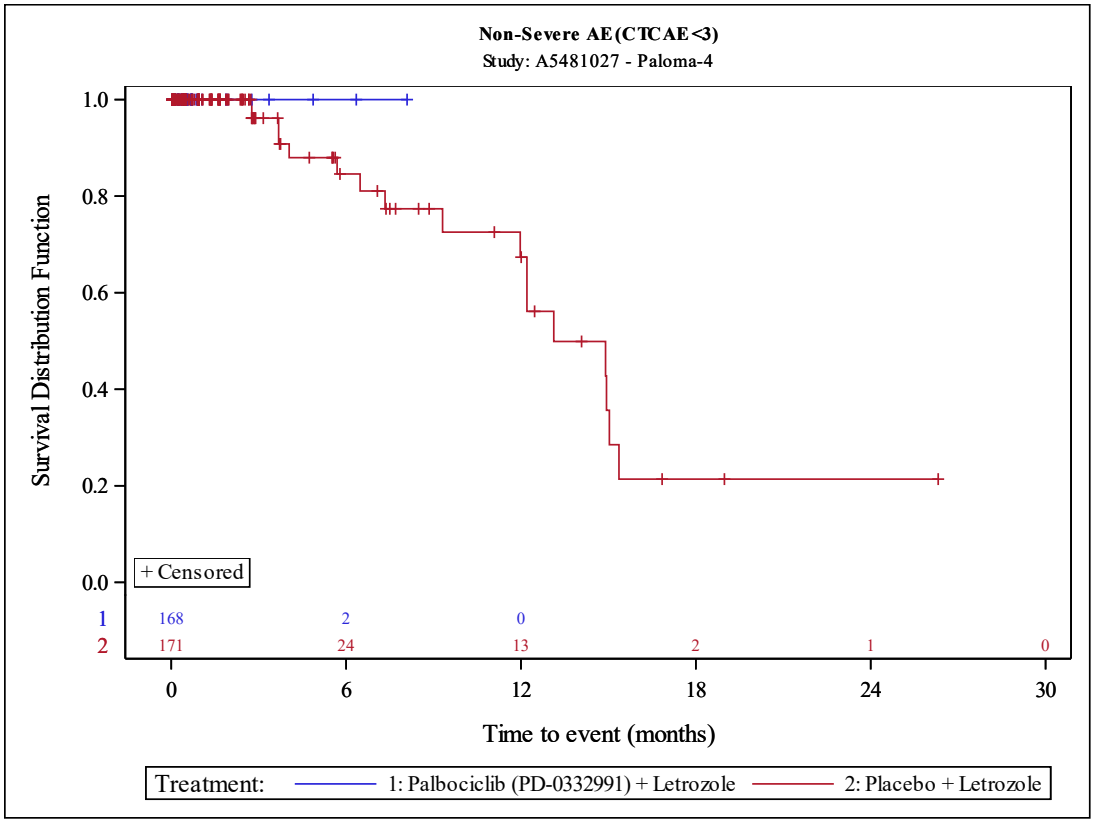
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE <3) excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE <3) excluding Progression-related Event
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to death excluding Progression-related Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.5934
A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (85.7, NE)	0.99 (0.35, 2.79)	0.9907	
A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	2.00 (0.37, 10.91)	0.4148	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo excluding Progression-related Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.6749
A5481008 - Paloma-2	63/ 444 (14.2)	NE (NE, NE)	13/ 222 (5.9)	NE (85.7, NE)	1.81 (0.99, 3.30)	0.0496	
A5481027 - Paloma-4	11/ 168 (6.5)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	2.34 (0.74, 7.38)	0.1354	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Letrozole excluding Progression-related Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.2451
A5481008 - Paloma-2	40/ 444 (9.0)	NE (NE, NE)	12/ 222 (5.4)	NE (85.7, NE)	1.23 (0.64, 2.36)	0.5287	
A5481027 - Paloma-4	10/ 168 (6.0)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	2.86 (0.78, 10.43)	0.0965	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole excluding Progression-related Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Analysis Hazard Ratio (95% CI)[2]	Analysis p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
Study							0.2308
A5481008 - Paloma-2	39/ 444 (8.8)	NE (NE, NE)	12/ 222 (5.4)	NE (85.7, NE)	1.20 (0.62, 2.30)	0.5852	
A5481027 - Paloma-4	10/ 168 (6.0)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	2.86 (0.78, 10.43)	0.0965	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

Anhang 4-G 2.15.14: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Study							0.4360
	A5481008 - Paloma-2	342/ 444 (77.0)	1.0 (0.9, 1.0)	34/ 222 (15.3)	NE (NE, NE)	8.41 (5.91, 11.98)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	116/ 168 (69.0)	1.7 (0.7, 6.5)	28/ 171 (16.4)	NE (NE, NE)	6.44 (4.26, 9.75)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.6761
	Visceral	233/ 311 (74.9)	1.0 (0.8, 1.4)	31/ 207 (15.0)	NE (NE, NE)	8.03 (5.50, 11.72)	<.0001	
	Non-Visceral	225/ 301 (74.8)	1.0 (0.9, 1.7)	31/ 186 (16.7)	NE (NE, NE)	7.10 (4.86, 10.38)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.5461
	De Novo Metastatic	144/ 182 (79.1)	1.0 (0.9, 1.4)	14/ 106 (13.2)	NE (NE, NE)	9.89 (5.69, 17.17)	<.0001	
	<= 12 Months	102/ 144 (70.8)	1.0 (0.7, 1.9)	14/ 98 (14.3)	NE (NE, NE)	7.21 (4.11, 12.66)	<.0001	
	> 12 Months	212/ 286 (74.1)	1.0 (0.9, 1.9)	34/ 189 (18.0)	NE (NE, NE)	6.80 (4.71, 9.82)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.0573
	Prior Hormonal Therapy	257/ 354 (72.6)	1.0 (0.9, 1.9)	42/ 231 (18.2)	NE (51.1, NE)	6.09 (4.38, 8.47)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	201/ 258 (77.9)	1.0 (0.9, 1.4)	20/ 162 (12.3)	NE (NE, NE)	10.69 (6.73, 17.00)	<.0001	
	Age							0.0512
	<65 years	304/ 417 (72.9)	1.0 (0.9, 1.4)	51/ 288 (17.7)	NE (NE, NE)	6.35 (4.71, 8.56)	<.0001	
	>=65 years	154/ 195 (79.0)	1.0 (0.9, 1.9)	11/ 105 (10.5)	NE (NE, NE)	13.33 (7.14, 24.88)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.6772
	0	252/ 340 (74.1)	1.0 (0.9, 1.4)	28/ 183 (15.3)	NE (NE, NE)	8.28 (5.58, 12.30)	<.0001	
	1/2	206/ 272 (75.7)	1.0 (0.9, 1.9)	34/ 210 (16.2)	NE (NE, NE)	7.10 (4.93, 10.23)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.8314
	Yes	95/ 129 (73.6)	1.0 (0.9, 4.6)	11/ 79 (13.9)	NE (51.1, NE)	7.84 (4.17, 14.73)	<.0001	
	No	363/ 483 (75.2)	1.0 (0.9, 1.0)	51/ 314 (16.2)	NE (NE, NE)	7.50 (5.58, 10.08)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9444
	1	135/ 189 (71.4)	1.4 (0.9, 4.6)	16/ 116 (13.8)	NE (NE, NE)	7.60 (4.51, 12.80)	<.0001	
	2	117/ 152 (77.0)	1.0 (0.9, 1.9)	16/ 90 (17.8)	NE (NE, NE)	7.83 (4.59, 13.34)	<.0001	
	>=3	206/ 271 (76.0)	0.9 (0.6, 1.0)	30/ 187 (16.0)	NE (NE, NE)	7.62 (5.18, 11.21)	<.0001	
	Measureable Disease							0.7273
	Yes	361/ 482 (74.9)	1.0 (0.9, 1.3)	51/ 313 (16.3)	NE (NE, NE)	7.42 (5.52, 9.97)	<.0001	
	No	97/ 130 (74.6)	1.0 (0.8, 4.5)	11/ 80 (13.8)	NE (51.1, NE)	8.17 (4.35, 15.34)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.3878
	Yes	251/ 338 (74.3)	1.0 (0.9, 1.4)	41/ 238 (17.2)	NE (NE, NE)	6.77 (4.85, 9.46)	<.0001	
	No	207/ 274 (75.5)	1.0 (0.9, 1.9)	21/ 155 (13.5)	NE (NE, NE)	9.05 (5.76, 14.21)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1942
	Aromatase-Inhibitor	86/ 113 (76.1)	1.0 (0.9, 3.0)	10/ 65 (15.4)	NE (51.1, NE)	7.76 (4.02, 14.99)	<.0001	
	Anti-estrogen	167/ 234 (71.4)	1.0 (0.7, 1.9)	29/ 164 (17.7)	NE (NE, NE)	6.22 (4.17, 9.29)	<.0001	
	Other	3/ 4 (75.0)	11.1 (0.6, 21.2)	3/ 6 (50.0)	NE (2.8, NE)	1.42 (0.23, 8.60)	0.7015	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Study							0.0209
	A5481008 - Paloma-2	121/ 444 (27.3)	NE (84.7, NE)	23/ 222 (10.4)	NE (NE, NE)	2.36 (1.51, 3.69)	0.0001	
	A5481027 - Paloma-4	65/ 168 (38.7)	38.4 (22.2, NE)	13/ 171 (7.6)	NE (NE, NE)	5.57 (3.07, 10.10)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.2286
	Visceral	100/ 311 (32.2)	77.9 (41.2, NE)	17/ 207 (8.2)	NE (NE, NE)	4.41 (2.62, 7.42)	<.0001	
	Non-Visceral	86/ 301 (28.6)	NE (73.0, NE)	19/ 186 (10.2)	NE (NE, NE)	2.59 (1.56, 4.30)	0.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.8910
	De Novo Metastatic	61/ 182 (33.5)	NE (38.1, NE)	10/ 106 (9.4)	NE (NE, NE)	3.77 (1.92, 7.41)	<.0001	
	<= 12 Months	33/ 144 (22.9)	NE (49.7, NE)	7/ 98 (7.1)	NE (NE, NE)	3.23 (1.41, 7.40)	0.0034	
	> 12 Months	92/ 286 (32.2)	77.9 (56.3, NE)	19/ 189 (10.1)	NE (NE, NE)	3.27 (1.97, 5.41)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8146
	Prior Hormonal Therapy	105/ 354 (29.7)	84.7 (58.9, NE)	21/ 231 (9.1)	NE (NE, NE)	3.24 (2.01, 5.22)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	81/ 258 (31.4)	NE (66.3, NE)	15/ 162 (9.3)	NE (NE, NE)	3.63 (2.08, 6.34)	<.0001	
	Age							0.0668
	<65 years	116/ 417 (27.8)	NE (77.8, NE)	29/ 288 (10.1)	NE (NE, NE)	2.79 (1.85, 4.22)	<.0001	
	>=65 years	70/ 195 (35.9)	73.0 (40.8, NE)	7/ 105 (6.7)	NE (NE, NE)	5.56 (2.52, 12.25)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.7001
	0	85/ 340 (25.0)	NE (84.7, NE)	12/ 183 (6.6)	NE (NE, NE)	3.84 (2.08, 7.10)	<.0001	
	1/2	101/ 272 (37.1)	44.4 (31.2, NE)	24/ 210 (11.4)	NE (NE, NE)	3.38 (2.15, 5.31)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.8002
	Yes	43/ 129 (33.3)	77.8 (38.1, NE)	8/ 79 (10.1)	NE (51.1, NE)	2.86 (1.32, 6.21)	0.0058	
	No	143/ 483 (29.6)	NE (77.9, NE)	28/ 314 (8.9)	NE (NE, NE)	3.55 (2.36, 5.36)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9002
	1	54/ 189 (28.6)	NE (44.4, NE)	11/ 116 (9.5)	NE (NE, NE)	2.85 (1.47, 5.53)	0.0012	
	2	47/ 152 (30.9)	NE (73.0, NE)	8/ 90 (8.9)	NE (NE, NE)	3.68 (1.70, 7.98)	0.0005	
	>=3	85/ 271 (31.4)	NE (46.2, NE)	17/ 187 (9.1)	NE (NE, NE)	3.61 (2.13, 6.10)	<.0001	
	Measureable Disease							0.7822
	Yes	143/ 482 (29.7)	NE (73.0, NE)	28/ 313 (8.9)	NE (NE, NE)	3.56 (2.36, 5.38)	<.0001	
	No	43/ 130 (33.1)	77.8 (40.8, NE)	8/ 80 (10.0)	NE (51.1, NE)	2.82 (1.30, 6.12)	0.0065	
	Prior Chemotherapy							0.6562
	Yes	104/ 338 (30.8)	77.9 (49.7, NE)	21/ 238 (8.8)	NE (NE, NE)	3.68 (2.29, 5.93)	<.0001	
	No	82/ 274 (29.9)	NE (66.3, NE)	15/ 155 (9.7)	NE (NE, NE)	3.03 (1.73, 5.29)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8117
	Aromatase-Inhibitor	37/ 113 (32.7)	73.0 (40.8, 77.9)	5/ 65 (7.7)	NE (51.1, NE)	4.05 (1.58, 10.36)	0.0016	
	Anti-estrogen	68/ 234 (29.1)	NE (58.9, NE)	15/ 164 (9.1)	NE (NE, NE)	3.48 (1.96, 6.18)	<.0001	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (4.7, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Febrile neutropenia	Study							1.0000
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Study							0.0766
	A5481008 - Paloma-2	115/ 444 (25.9)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	30.49 (7.54, 123.29)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	48/ 168 (28.6)	NE (NE, NE)	8/ 171 (4.7)	NE (NE, NE)	7.07 (3.35, 14.96)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.4262
	Visceral	83/ 311 (26.7)	NE (NE, NE)	4/ 207 (1.9)	NE (NE, NE)	16.01 (5.85, 43.84)	<.0001	
	Non-Visceral	80/ 301 (26.6)	NE (NE, NE)	6/ 186 (3.2)	NE (NE, NE)	9.18 (3.99, 21.15)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4778
	De Novo Metastatic	51/ 182 (28.0)	NE (NE, NE)	1/ 106 (0.9)	NE (NE, NE)	30.10 (4.16, 217.87)	<.0001	
	<= 12 Months	42/ 144 (29.2)	NE (NE, NE)	3/ 98 (3.1)	NE (NE, NE)	11.32 (3.49, 36.78)	<.0001	
	> 12 Months	70/ 286 (24.5)	NE (NE, NE)	6/ 189 (3.2)	NE (57.9, NE)	9.28 (4.01, 21.51)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.2794
	Prior Hormonal Therapy	84/ 354 (23.7)	NE (NE, NE)	7/ 231 (3.0)	NE (57.9, NE)	8.95 (4.12, 19.46)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	79/ 258 (30.6)	NE (NE, NE)	3/ 162 (1.9)	NE (NE, NE)	18.93 (5.96, 60.16)	<.0001	
	Age							0.9771
	<65 years	116/ 417 (27.8)	NE (NE, NE)	10/ 288 (3.5)	NE (NE, NE)	9.24 (4.83, 17.68)	<.0001	
	>=65 years	47/ 195 (24.1)	NE (NE, NE)	0/ 105 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.0301
	0	83/ 340 (24.4)	NE (NE, NE)	8/ 183 (4.4)	NE (NE, NE)	6.43 (3.09, 13.39)	<.0001	
	1/2	80/ 272 (29.4)	NE (NE, NE)	2/ 210 (1.0)	NE (NE, NE)	35.04 (8.60, 142.76)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9698
	Yes	33/ 129 (25.6)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	130/ 483 (26.9)	NE (NE, NE)	10/ 314 (3.2)	NE (NE, NE)	9.60 (5.03, 18.32)	<.0001	
	Number of disease sites							0.4263
	1	49/ 189 (25.9)	NE (NE, NE)	3/ 116 (2.6)	NE (57.9, NE)	10.99 (3.41, 35.43)	<.0001	
	2	41/ 152 (27.0)	NE (NE, NE)	4/ 90 (4.4)	NE (NE, NE)	7.71 (2.73, 21.78)	<.0001	
	>=3	73/ 271 (26.9)	NE (NE, NE)	3/ 187 (1.6)	NE (NE, NE)	18.90 (5.94, 60.14)	<.0001	
	Measureable Disease							0.9696
	Yes	130/ 482 (27.0)	NE (NE, NE)	10/ 313 (3.2)	NE (NE, NE)	9.58 (5.02, 18.28)	<.0001	
	No	33/ 130 (25.4)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.8894
	Yes	90/ 338 (26.6)	NE (NE, NE)	6/ 238 (2.5)	NE (NE, NE)	12.72 (5.54, 29.18)	<.0001	
	No	73/ 274 (26.6)	NE (NE, NE)	4/ 155 (2.6)	NE (NE, NE)	10.72 (3.91, 29.40)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9998
	Aromatase-Inhibitor	27/ 113 (23.9)	NE (NE, NE)	2/ 65 (3.1)	NE (57.9, NE)	8.70 (2.06, 36.75)	0.0004	
	Anti-estrogen	57/ 234 (24.4)	NE (NE, NE)	5/ 164 (3.0)	NE (NE, NE)	9.25 (3.67, 23.27)	<.0001	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Study							0.0070
	A5481008 - Paloma-2	308/ 444 (69.4)	1.0 (1.0, 2.8)	8/ 222 (3.6)	NE (NE, NE)	30.59 (15.15, 61.75)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	74/ 168 (44.0)	41.6 (13.9, NE)	12/ 171 (7.0)	NE (NE, NE)	7.83 (4.25, 14.42)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.5442
	Visceral	190/ 311 (61.1)	2.8 (1.0, 7.4)	9/ 207 (4.3)	NE (NE, NE)	19.31 (9.88, 37.74)	<.0001	
	Non-Visceral	192/ 301 (63.8)	3.6 (1.0, 9.6)	11/ 186 (5.9)	NE (NE, NE)	15.19 (8.26, 27.92)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4072
	De Novo Metastatic	119/ 182 (65.4)	3.0 (1.0, 9.7)	4/ 106 (3.8)	NE (NE, NE)	25.18 (9.29, 68.31)	<.0001	
	<= 12 Months	84/ 144 (58.3)	2.7 (1.0, 19.7)	7/ 98 (7.1)	NE (NE, NE)	10.66 (4.92, 23.11)	<.0001	
	> 12 Months	179/ 286 (62.6)	3.7 (1.0, 7.4)	9/ 189 (4.8)	NE (NE, NE)	18.14 (9.27, 35.49)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.0972
	Prior Hormonal Therapy	212/ 354 (59.9)	4.6 (1.0, 9.3)	15/ 231 (6.5)	NE (NE, NE)	12.32 (7.29, 20.83)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	170/ 258 (65.9)	2.8 (1.0, 8.3)	5/ 162 (3.1)	NE (NE, NE)	31.44 (12.90, 76.60)	<.0001	
	Age							0.0458
	<65 years	251/ 417 (60.2)	2.9 (1.0, 7.4)	19/ 288 (6.6)	NE (NE, NE)	12.57 (7.87, 20.06)	<.0001	
	>=65 years	131/ 195 (67.2)	3.0 (1.0, 9.2)	1/ 105 (1.0)	NE (NE, NE)	102.60 (14.33, 734.65)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.2739
	0	211/ 340 (62.1)	2.9 (1.0, 7.4)	12/ 183 (6.6)	NE (NE, NE)	13.64 (7.60, 24.46)	<.0001	
	1/2	171/ 272 (62.9)	3.0 (1.0, 9.3)	8/ 210 (3.8)	NE (NE, NE)	22.98 (11.30, 46.73)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.3231
	Yes	79/ 129 (61.2)	4.6 (1.0, 13.7)	2/ 79 (2.5)	NE (NE, NE)	30.94 (7.59, 126.16)	<.0001	
	No	303/ 483 (62.7)	2.8 (1.0, 6.5)	18/ 314 (5.7)	NE (NE, NE)	15.47 (9.60, 24.91)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9012
	1	110/ 189 (58.2)	7.3 (1.9, 21.2)	5/ 116 (4.3)	NE (NE, NE)	17.66 (7.20, 43.35)	<.0001	
	2	104/ 152 (68.4)	1.9 (1.0, 6.7)	6/ 90 (6.7)	NE (NE, NE)	15.58 (6.81, 35.62)	<.0001	
	>=3	168/ 271 (62.0)	1.4 (1.0, 7.4)	9/ 187 (4.8)	NE (NE, NE)	18.26 (9.32, 35.78)	<.0001	
	Measureable Disease							0.2769
	Yes	300/ 482 (62.2)	2.8 (1.0, 7.4)	18/ 313 (5.8)	NE (NE, NE)	15.18 (9.43, 24.46)	<.0001	
	No	82/ 130 (63.1)	4.5 (1.0, 12.0)	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)	33.47 (8.22, 136.38)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.1823
	Yes	206/ 338 (60.9)	3.0 (1.0, 9.3)	15/ 238 (6.3)	NE (NE, NE)	13.01 (7.69, 22.01)	<.0001	
	No	176/ 274 (64.2)	2.9 (1.0, 9.2)	5/ 155 (3.2)	NE (NE, NE)	28.71 (11.79, 69.90)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1500
	Aromatase-Inhibitor	70/ 113 (61.9)	4.6 (1.0, 12.0)	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)	18.34 (5.77, 58.31)	<.0001	
	Anti-estrogen	138/ 234 (59.0)	2.8 (1.0, 12.0)	10/ 164 (6.1)	NE (NE, NE)	12.55 (6.59, 23.92)	<.0001	
	Other	3/ 4 (75.0)	11.1 (0.6, 21.2)	2/ 6 (33.3)	NE (2.8, NE)	2.18 (0.30, 15.72)	0.4289	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytopenia	Study							0.9796
	A5481008 - Paloma-2	63/ 444 (14.2)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (83.7, NE)	6.77 (2.46, 18.62)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	23/ 168 (13.7)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.3288
	Visceral	42/ 311 (13.5)	NE (NE, NE)	1/ 207 (0.5)	NE (NE, NE)	26.16 (3.58, 191.04)	<.0001	
	Non-Visceral	44/ 301 (14.6)	NE (NE, NE)	3/ 186 (1.6)	NE (83.7, NE)	7.85 (2.42, 25.45)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9699
	De Novo Metastatic	25/ 182 (13.7)	NE (NE, NE)	1/ 106 (0.9)	NE (83.7, NE)	11.84 (1.60, 87.55)	0.0021	
	<= 12 Months	13/ 144 (9.0)	NE (NE, NE)	0/ 98 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	48/ 286 (16.8)	NE (NE, NE)	3/ 189 (1.6)	NE (NE, NE)	10.27 (3.17, 33.27)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.4532
	Prior Hormonal Therapy	47/ 354 (13.3)	NE (NE, NE)	3/ 231 (1.3)	NE (NE, NE)	9.73 (3.01, 31.52)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	39/ 258 (15.1)	NE (NE, NE)	1/ 162 (0.6)	NE (83.7, NE)	21.01 (2.87, 153.50)	<.0001	
	Age							0.8436
	<65 years	57/ 417 (13.7)	NE (NE, NE)	3/ 288 (1.0)	NE (NE, NE)	12.12 (3.78, 38.85)	<.0001	
	>=65 years	29/ 195 (14.9)	NE (NE, NE)	1/ 105 (1.0)	NE (83.7, NE)	12.98 (1.73, 97.34)	0.0016	
	ECOG Performance Status							0.4694
	0	44/ 340 (12.9)	NE (NE, NE)	1/ 183 (0.5)	NE (NE, NE)	24.87 (3.41, 181.60)	<.0001	
	1/2	42/ 272 (15.4)	NE (NE, NE)	3/ 210 (1.4)	NE (83.7, NE)	8.66 (2.67, 28.10)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.6273
	Yes	16/ 129 (12.4)	NE (NE, NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE, NE)	7.30 (0.95, 56.31)	0.0271	
	No	70/ 483 (14.5)	NE (NE, NE)	3/ 314 (1.0)	NE (83.7, NE)	14.18 (4.45, 45.21)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9231
	1	22/ 189 (11.6)	NE (NE, NE)	1/ 116 (0.9)	NE (NE, NE)	12.06 (1.61, 90.39)	0.0022	
	2	28/ 152 (18.4)	NE (NE, NE)	0/ 90 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	>=3	36/ 271 (13.3)	NE (NE, NE)	3/ 187 (1.6)	NE (83.7, NE)	7.63 (2.34, 24.92)	<.0001	
	Measureable Disease							0.6737
	Yes	69/ 482 (14.3)	NE (NE, NE)	3/ 313 (1.0)	NE (83.7, NE)	13.86 (4.34, 44.19)	<.0001	
	No	17/ 130 (13.1)	NE (NE, NE)	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)	8.29 (1.08, 63.74)	0.0165	
	Prior Chemotherapy							0.6499
	Yes	49/ 338 (14.5)	NE (NE, NE)	3/ 238 (1.3)	NE (NE, NE)	11.25 (3.48, 36.32)	<.0001	
	No	37/ 274 (13.5)	NE (NE, NE)	1/ 155 (0.6)	NE (83.7, NE)	16.10 (2.21, 117.59)	0.0002	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9819
	Aromatase-Inhibitor	20/ 113 (17.7)	NE (NE, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	10.50 (1.40, 78.57)	0.0046	
	Anti-estrogen	26/ 234 (11.1)	NE (NE, NE)	2/ 164 (1.2)	NE (NE, NE)	9.53 (2.22, 40.79)	0.0003	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (0.6, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Cardiac disorders	Study							0.3491
	A5481008 - Paloma-2	73/ 444 (16.4)	NE (NE, NE)	26/ 222 (11.7)	NE (80.9, NE)	1.16 (0.74, 1.82)	0.5130	
	A5481027 - Paloma-4	26/ 168 (15.5)	NE (NE, NE)	28/ 171 (16.4)	NE (NE, NE)	0.81 (0.47, 1.38)	0.4367	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Cardiac disorders, PT: Atrial fibrillation	Study							0.9902
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.09 (0.30, 4.00)	0.8987	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Cardiac disorders, PT: Palpitations	Study							0.8689
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (NE, NE)	0.71 (0.30, 1.71)	0.4476	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	0.57 (0.09, 3.42)	0.5295	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Cardiac disorders, PT: Sinus bradycardia	Study							
	A5481008 - Paloma-2	7/ 444 (1.6)		0/ 222 (0.0)				
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)		4/ 171 (2.3)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Cardiac disorders, PT: Sinus tachycardia	Study							0.8346
	A5481008 - Paloma-2	11/ 444 (2.5)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (73.9, NE)	1.55 (0.43, 5.59)	0.5010	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	1.61 (0.29, 8.85)	0.5835	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Cardiac disorders, PT: Tachycardia	Study							0.9905
	A5481008 - Paloma-2	16/ 444 (3.6)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	1.56 (0.52, 4.68)	0.4273	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Ear and labyrinth disorders	Study							0.5314
	A5481008 - Paloma-2	37/ 444 (8.3)	NE (NE, NE)	19/ 222 (8.6)	NE (80.9, NE)	0.69 (0.39, 1.21)	0.1953	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	1.19 (0.27, 5.36)	0.8163	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Ear and labyrinth disorders, PT: Ear pain	Study							0.9922
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.15 (0.31, 4.24)	0.8316	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Ear and labyrinth disorders, PT: Vertigo	Study							0.9889
	A5481008 - Paloma-2	16/ 444 (3.6)	NE (NE, NE)	11/ 222 (5.0)	NE (NE, NE)	0.53 (0.24, 1.15)	0.1022	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Eye disorders	Study							0.3675
	A5481008 - Paloma-2	124/ 444 (27.9)	NE (51.8, NE)	37/ 222 (16.7)	90.5 (73.9, NE)	1.48 (1.02, 2.13)	0.0364	
	A5481027 - Paloma-4	47/ 168 (28.0)	NE (44.5, NE)	39/ 171 (22.8)	NE (44.2, NE)	1.15 (0.75, 1.76)	0.5085	
	Disease Site [Stratification]							0.2647
	Visceral	78/ 311 (25.1)	NE (51.8, NE)	42/ 207 (20.3)	NE (44.3, NE)	1.18 (0.80, 1.73)	0.3963	
	Non-Visceral	93/ 301 (30.9)	79.2 (49.8, NE)	34/ 186 (18.3)	90.5 (73.9, NE)	1.51 (1.01, 2.25)	0.0411	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.0017
	De Novo Metastatic	41/ 182 (22.5)	NE (79.2, NE)	32/ 106 (30.2)	73.9 (38.0, NE)	0.66 (0.42, 1.06)	0.0825	
	<= 12 Months	32/ 144 (22.2)	NE (44.5, NE)	13/ 98 (13.3)	44.3 (33.8, NE)	1.41 (0.73, 2.73)	0.3065	
	> 12 Months	98/ 286 (34.3)	51.8 (41.0, NE)	31/ 189 (16.4)	NE (NE, NE)	2.10 (1.39, 3.16)	0.0003	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.0449
	Prior Hormonal Therapy	103/ 354 (29.1)	65.0 (44.5, NE)	36/ 231 (15.6)	NE (NE, NE)	1.70 (1.15, 2.50)	0.0066	
	No Prior Hormonal Therapy	68/ 258 (26.4)	NE (60.9, NE)	40/ 162 (24.7)	73.9 (52.1, NE)	1.00 (0.67, 1.49)	0.9933	
	Age							0.1438
	<65 years	113/ 417 (27.1)	79.2 (60.9, NE)	47/ 288 (16.3)	90.5 (90.5, NE)	1.53 (1.09, 2.16)	0.0144	
	>=65 years	58/ 195 (29.7)	NE (44.9, NE)	29/ 105 (27.6)	73.9 (40.7, NE)	1.03 (0.65, 1.64)	0.8835	
	ECOG Performance Status							0.5577
	0	101/ 340 (29.7)	79.2 (44.5, NE)	37/ 183 (20.2)	NE (90.5, NE)	1.44 (0.98, 2.12)	0.0606	
	1/2	70/ 272 (25.7)	NE (51.2, NE)	39/ 210 (18.6)	73.9 (44.3, NE)	1.21 (0.81, 1.80)	0.3572	
	Bone-only disease at baseline							0.5584
	Yes	39/ 129 (30.2)	60.9 (44.9, NE)	17/ 79 (21.5)	NE (33.8, NE)	1.14 (0.63, 2.05)	0.6731	
	No	132/ 483 (27.3)	NE (65.0, NE)	59/ 314 (18.8)	90.5 (73.9, NE)	1.39 (1.02, 1.90)	0.0362	
	Number of disease sites							0.8953
	1	59/ 189 (31.2)	60.9 (44.5, NE)	23/ 116 (19.8)	NE (NE, NE)	1.42 (0.87, 2.32)	0.1593	
	2	37/ 152 (24.3)	NE (51.8, NE)	16/ 90 (17.8)	NE (40.7, NE)	1.25 (0.68, 2.31)	0.4665	
	>=3	75/ 271 (27.7)	NE (43.8, NE)	37/ 187 (19.8)	90.5 (52.1, NE)	1.34 (0.90, 1.99)	0.1511	
	Measureable Disease							0.8485
	Yes	131/ 482 (27.2)	NE (65.0, NE)	60/ 313 (19.2)	90.5 (73.9, NE)	1.36 (1.00, 1.85)	0.0522	
	No	40/ 130 (30.8)	60.9 (44.9, NE)	16/ 80 (20.0)	NE (33.8, NE)	1.23 (0.68, 2.24)	0.4942	
	Prior Chemotherapy							0.1593
	Yes	95/ 338 (28.1)	65.7 (49.8, NE)	40/ 238 (16.8)	NE (NE, NE)	1.61 (1.10, 2.34)	0.0127	
	No	76/ 274 (27.7)	NE (51.2, NE)	36/ 155 (23.2)	73.9 (52.1, NE)	1.07 (0.72, 1.60)	0.7223	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5851
	Aromatase-Inhibitor	38/ 113 (33.6)	44.9 (25.4, NE)	10/ 65 (15.4)	NE (NE, NE)	2.14 (1.06, 4.33)	0.0300	
	Anti-estrogen	61/ 234 (26.1)	NE (51.2, NE)	26/ 164 (15.9)	NE (44.3, NE)	1.46 (0.91, 2.34)	0.1131	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.9, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (0.3, NE)	1.37 (0.09, 21.95)	0.8236	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Eye disorders, PT: Cataract	Study							0.5765
	A5481008 - Paloma-2	27/ 444 (6.1)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (90.5, NE)	1.39 (0.57, 3.40)	0.4675	
	A5481027 - Paloma-4	12/ 168 (7.1)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (NE, NE)	1.09 (0.47, 2.53)	0.8421	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Eye disorders, PT: Dry eye	Study							0.8389
	A5481008 - Paloma-2	26/ 444 (5.9)	NE (NE, NE)	10/ 222 (4.5)	NE (NE, NE)	0.97 (0.46, 2.03)	0.9369	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	1.10 (0.24, 4.95)	0.9017	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Eye disorders, PT: Lacrimation increased	Study							0.9902
	A5481008 - Paloma-2	33/ 444 (7.4)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	7.00 (1.68, 29.21)	0.0019	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.9858
	Visceral	16/ 311 (5.1)	NE (NE, NE)	2/ 207 (1.0)	NE (NE, NE)	3.67 (0.84, 16.05)	0.0650	
	Non-Visceral	18/ 301 (6.0)	NE (NE, NE)	0/ 186 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9593
	De Novo Metastatic	11/ 182 (6.0)	NE (NE, NE)	1/ 106 (0.9)	NE (NE, NE)	5.03 (0.65, 39.01)	0.0853	
	<= 12 Months	7/ 144 (4.9)	NE (NE, NE)	1/ 98 (1.0)	NE (NE, NE)	2.77 (0.34, 22.61)	0.3210	
	> 12 Months	16/ 286 (5.6)	NE (NE, NE)	0/ 189 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8922
	Prior Hormonal Therapy	19/ 354 (5.4)	NE (NE, NE)	1/ 231 (0.4)	NE (NE, NE)	8.39 (1.12, 62.96)	0.0134	
	No Prior Hormonal Therapy	15/ 258 (5.8)	NE (NE, NE)	1/ 162 (0.6)	NE (NE, NE)	6.53 (0.86, 49.49)	0.0363	
	Age							0.7935
	<65 years	19/ 417 (4.6)	NE (NE, NE)	1/ 288 (0.3)	NE (NE, NE)	9.08 (1.21, 68.00)	0.0092	
	>=65 years	15/ 195 (7.7)	NE (NE, NE)	1/ 105 (1.0)	NE (NE, NE)	5.79 (0.76, 43.88)	0.0540	
	ECOG Performance Status							0.9871
	0	24/ 340 (7.1)	NE (NE, NE)	2/ 183 (1.1)	NE (NE, NE)	4.64 (1.09, 19.68)	0.0223	
	1/2	10/ 272 (3.7)	NE (NE, NE)	0/ 210 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Bone-only disease at baseline							0.9869
	Yes	7/ 129 (5.4)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	27/ 483 (5.6)	NE (NE, NE)	2/ 314 (0.6)	NE (NE, NE)	6.37 (1.51, 26.84)	0.0038	
	Number of disease sites							0.9721
	1	12/ 189 (6.3)	NE (NE, NE)	0/ 116 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	10/ 152 (6.6)	NE (NE, NE)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	4.05 (0.50, 32.45)	0.1563	
	>=3	12/ 271 (4.4)	NE (NE, NE)	1/ 187 (0.5)	NE (NE, NE)	5.76 (0.75, 44.38)	0.0569	
	Measureable Disease							0.9866
	Yes	26/ 482 (5.4)	NE (NE, NE)	2/ 313 (0.6)	NE (NE, NE)	6.11 (1.45, 25.79)	0.0050	
	No	8/ 130 (6.2)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.8724
	Yes	17/ 338 (5.0)	NE (NE, NE)	1/ 238 (0.4)	NE (NE, NE)	7.90 (1.05, 59.66)	0.0176	
	No	17/ 274 (6.2)	NE (NE, NE)	1/ 155 (0.6)	NE (NE, NE)	7.09 (0.94, 53.29)	0.0264	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9999
	Aromatase-Inhibitor	6/ 113 (5.3)	NE (NE, NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	12/ 234 (5.1)	NE (NE, NE)	1/ 164 (0.6)	NE (NE, NE)	4.88 (0.63, 37.61)	0.0921	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.9, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Eye disorders, PT: Lenticular opacities	Study							0.9931
	A5481008 - Paloma-2	1/ 444 (0.2)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	9/ 168 (5.4)	NE (NE, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	1.17 (0.44, 3.16)	0.7527	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Eye disorders, PT: Vision blurred	Study							0.7638
	A5481008 - Paloma-2	23/ 444 (5.2)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	1.38 (0.59, 3.23)	0.4548	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	1.76 (0.32, 9.68)	0.5080	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Eye disorders, PT: Visual impairment	Study							0.9895
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	2.77 (0.63, 12.28)	0.1606	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders	Study							0.9295
	A5481008 - Paloma-2	331/ 444 (74.5)	2.0 (1.4, 3.3)	131/ 222 (59.0)	6.5 (3.4, 12.3)	1.36 (1.11, 1.67)	0.0026	
	A5481027 - Paloma-4	68/ 168 (40.5)	NE (24.6, NE)	50/ 171 (29.2)	42.3 (31.4, NE)	1.38 (0.96, 1.99)	0.0823	
	Disease Site [Stratification]							0.8780
	Visceral	192/ 311 (61.7)	5.5 (3.1, 8.9)	86/ 207 (41.5)	35.7 (15.8, NE)	1.40 (1.08, 1.81)	0.0100	
	Non-Visceral	207/ 301 (68.8)	3.7 (2.5, 5.9)	95/ 186 (51.1)	16.4 (8.3, 39.6)	1.34 (1.05, 1.71)	0.0193	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.0640
	De Novo Metastatic	117/ 182 (64.3)	5.1 (3.0, 8.6)	58/ 106 (54.7)	12.5 (4.6, 41.6)	1.11 (0.81, 1.52)	0.5289	
	<= 12 Months	84/ 144 (58.3)	6.5 (3.2, 11.8)	41/ 98 (41.8)	20.3 (8.0, NE)	1.32 (0.90, 1.92)	0.1534	
	> 12 Months	198/ 286 (69.2)	3.3 (1.6, 6.0)	82/ 189 (43.4)	28.4 (16.3, NE)	1.63 (1.26, 2.11)	0.0002	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.3385
	Prior Hormonal Therapy	243/ 354 (68.6)	3.3 (1.9, 5.5)	107/ 231 (46.3)	20.3 (10.4, 39.8)	1.46 (1.16, 1.84)	0.0012	
	No Prior Hormonal Therapy	156/ 258 (60.5)	7.1 (3.7, 11.7)	74/ 162 (45.7)	24.3 (13.1, 47.4)	1.24 (0.94, 1.64)	0.1258	
	Age							0.2486
	<65 years	247/ 417 (59.2)	6.5 (3.9, 10.7)	126/ 288 (43.8)	28.4 (20.3, 42.3)	1.27 (1.02, 1.58)	0.0297	
	>=65 years	152/ 195 (77.9)	1.8 (1.0, 3.7)	55/ 105 (52.4)	13.1 (5.6, 39.8)	1.58 (1.16, 2.16)	0.0038	
	ECOG Performance Status							0.2602
	0	234/ 340 (68.8)	3.7 (2.5, 5.5)	86/ 183 (47.0)	24.3 (8.9, 47.4)	1.41 (1.10, 1.81)	0.0067	
	1/2	165/ 272 (60.7)	6.2 (3.6, 10.4)	95/ 210 (45.2)	16.7 (12.9, 41.6)	1.29 (1.00, 1.66)	0.0504	
	Bone-only disease at baseline							0.8791
	Yes	94/ 129 (72.9)	3.2 (1.6, 7.1)	41/ 79 (51.9)	15.4 (4.0, NE)	1.31 (0.91, 1.90)	0.1521	
	No	305/ 483 (63.1)	4.7 (3.3, 6.7)	140/ 314 (44.6)	24.3 (16.3, 42.3)	1.38 (1.13, 1.69)	0.0017	
	Number of disease sites							0.8389
	1	129/ 189 (68.3)	3.8 (1.9, 8.5)	61/ 116 (52.6)	15.4 (5.7, 39.6)	1.28 (0.94, 1.74)	0.1180	
	2	102/ 152 (67.1)	3.4 (1.8, 6.7)	43/ 90 (47.8)	20.3 (6.2, NE)	1.23 (0.86, 1.78)	0.2635	
	>=3	168/ 271 (62.0)	5.3 (3.6, 8.4)	77/ 187 (41.2)	39.8 (16.3, NE)	1.50 (1.14, 1.97)	0.0031	
	Measureable Disease							0.9973
	Yes	303/ 482 (62.9)	5.2 (3.4, 6.9)	138/ 313 (44.1)	24.3 (16.3, 42.3)	1.39 (1.13, 1.70)	0.0014	
	No	96/ 130 (73.8)	3.1 (1.4, 6.3)	43/ 80 (53.8)	12.3 (3.5, 39.6)	1.28 (0.89, 1.84)	0.1869	
	Prior Chemotherapy							0.5353
	Yes	213/ 338 (63.0)	3.9 (2.5, 7.1)	104/ 238 (43.7)	31.4 (16.4, 42.3)	1.38 (1.09, 1.75)	0.0083	
	No	186/ 274 (67.9)	4.6 (3.0, 6.5)	77/ 155 (49.7)	15.4 (8.3, 41.6)	1.37 (1.05, 1.79)	0.0188	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.6650
	Aromatase-Inhibitor	92/ 113 (81.4)	1.2 (0.7, 3.3)	36/ 65 (55.4)	6.5 (1.8, 39.6)	1.50 (1.01, 2.21)	0.0401	
	Anti-estrogen	145/ 234 (62.0)	4.2 (2.6, 9.4)	68/ 164 (41.5)	31.4 (20.3, NE)	1.47 (1.10, 1.97)	0.0099	
	Other	4/ 4 (100.0)	4.7 (0.1, 48.7)	5/ 6 (83.3)	2.9 (0.2, 10.4)	0.79 (0.19, 3.36)	0.7532	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal discomfort	Study							0.8322
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.74 (0.25, 2.22)	0.5859	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	1.00 (0.14, 7.12)	0.9975	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal distension	Study							0.3717
	A5481008 - Paloma-2	21/ 444 (4.7)	NE (NE, NE)	14/ 222 (6.3)	NE (NE, NE)	0.64 (0.33, 1.26)	0.1950	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	0.25 (0.03, 2.21)	0.1750	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain	Study							0.0633
	A5481008 - Paloma-2	67/ 444 (15.1)	NE (NE, NE)	15/ 222 (6.8)	NE (NE, NE)	1.80 (1.02, 3.15)	0.0380	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	5/ 171 (2.9)	NE (NE, NE)	0.33 (0.06, 1.73)	0.1690	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain upper	Study							0.3033
	A5481008 - Paloma-2	39/ 444 (8.8)	NE (NE, NE)	20/ 222 (9.0)	NE (NE, NE)	0.77 (0.45, 1.33)	0.3527	
	A5481027 - Paloma-4	7/ 168 (4.2)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	1.63 (0.47, 5.57)	0.4346	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation	Study							0.1228
	A5481008 - Paloma-2	105/ 444 (23.6)	NE (NE, NE)	36/ 222 (16.2)	NE (NE, NE)	1.27 (0.87, 1.86)	0.2093	
	A5481027 - Paloma-4	6/ 168 (3.6)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (NE, NE)	0.59 (0.21, 1.63)	0.3021	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea	Study							0.9234
	A5481008 - Paloma-2	135/ 444 (30.4)	NE (64.3, NE)	51/ 222 (23.0)	NE (47.4, NE)	1.21 (0.88, 1.68)	0.2402	
	A5481027 - Paloma-4	18/ 168 (10.7)	NE (NE, NE)	14/ 171 (8.2)	NE (NE, NE)	1.20 (0.60, 2.42)	0.6045	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dry mouth	Study							0.9843
	A5481008 - Paloma-2	27/ 444 (6.1)	NE (NE, NE)	12/ 222 (5.4)	NE (NE, NE)	1.03 (0.52, 2.03)	0.9428	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dyspepsia	Study							0.8763
	A5481008 - Paloma-2	52/ 444 (11.7)	NE (NE, NE)	29/ 222 (13.1)	NE (NE, NE)	0.73 (0.46, 1.15)	0.1716	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	1.02 (0.06, 16.32)	0.9883	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dysphagia	Study							0.9899
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	1.26 (0.40, 3.92)	0.6909	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Flatulence	Study							0.9907
	A5481008 - Paloma-2	11/ 444 (2.5)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (NE, NE)	0.75 (0.27, 2.05)	0.5718	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Gastritis	Study							0.4115
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.13 (0.31, 4.15)	0.8561	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	3.22 (0.36, 29.01)	0.2715	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Gastrooesophageal reflux disease	Study							0.9872
	A5481008 - Paloma-2	37/ 444 (8.3)	NE (NE, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (NE, NE)	1.83 (0.85, 3.95)	0.1169	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Gingival pain	Study							0.9884
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (NE, NE)	0.94 (0.36, 2.46)	0.9045	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Haemorrhoids	Study							0.8878
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (NE, NE)	1.16 (0.46, 2.97)	0.7523	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	1.00 (0.06, 15.99)	1.0000	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Mouth ulceration	Study							0.9998
	A5481008 - Paloma-2	22/ 444 (5.0)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	13/ 168 (7.7)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Study							0.4805
	A5481008 - Paloma-2	168/ 444 (37.8)	NE (80.2, NE)	60/ 222 (27.0)	NE (NE, NE)	1.37 (1.02, 1.84)	0.0353	
	A5481027 - Paloma-4	16/ 168 (9.5)	NE (NE, NE)	15/ 171 (8.8)	NE (NE, NE)	1.00 (0.50, 2.03)	0.9917	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Oral pain	Study							0.9900
	A5481008 - Paloma-2	13/ 444 (2.9)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.85 (0.53, 6.51)	0.3306	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Stomatitis	Study							0.5941
	A5481008 - Paloma-2	76/ 444 (17.1)	NE (NE, NE)	15/ 222 (6.8)	NE (NE, NE)	2.39 (1.37, 4.17)	0.0014	
	A5481027 - Paloma-4	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	1.56 (0.37, 6.56)	0.5383	
	Disease Site [Stratification]							0.8136
	Visceral	32/ 311 (10.3)	NE (NE, NE)	8/ 207 (3.9)	NE (NE, NE)	2.19 (1.00, 4.78)	0.0438	
	Non-Visceral	49/ 301 (16.3)	NE (NE, NE)	10/ 186 (5.4)	NE (61.9, NE)	2.36 (1.19, 4.66)	0.0112	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.2930
	De Novo Metastatic	24/ 182 (13.2)	NE (NE, NE)	6/ 106 (5.7)	NE (61.9, NE)	2.09 (0.85, 5.13)	0.0994	
	<= 12 Months	16/ 144 (11.1)	NE (NE, NE)	6/ 98 (6.1)	NE (NE, NE)	1.25 (0.49, 3.24)	0.6377	
	> 12 Months	41/ 286 (14.3)	NE (NE, NE)	6/ 189 (3.2)	NE (NE, NE)	3.45 (1.46, 8.13)	0.0026	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.5814
	Prior Hormonal Therapy	48/ 354 (13.6)	NE (NE, NE)	12/ 231 (5.2)	NE (NE, NE)	2.03 (1.08, 3.84)	0.0259	
	No Prior Hormonal Therapy	33/ 258 (12.8)	NE (NE, NE)	6/ 162 (3.7)	NE (61.9, NE)	2.72 (1.14, 6.52)	0.0190	
	Age							0.1282
	<65 years	49/ 417 (11.8)	NE (NE, NE)	15/ 288 (5.2)	NE (61.9, NE)	1.74 (0.97, 3.11)	0.0586	
	>=65 years	32/ 195 (16.4)	NE (NE, NE)	3/ 105 (2.9)	NE (NE, NE)	4.72 (1.44, 15.41)	0.0046	
	ECOG Performance Status							0.9738
	0	55/ 340 (16.2)	NE (NE, NE)	11/ 183 (6.0)	NE (61.9, NE)	2.18 (1.14, 4.19)	0.0162	
	1/2	26/ 272 (9.6)	NE (NE, NE)	7/ 210 (3.3)	NE (NE, NE)	2.25 (0.97, 5.20)	0.0510	
	Bone-only disease at baseline							0.6001
	Yes	20/ 129 (15.5)	NE (NE, NE)	3/ 79 (3.8)	NE (NE, NE)	2.68 (0.79, 9.03)	0.0983	
	No	61/ 483 (12.6)	NE (NE, NE)	15/ 314 (4.8)	NE (NE, NE)	2.15 (1.22, 3.80)	0.0067	
	Number of disease sites							0.5863
	1	30/ 189 (15.9)	NE (NE, NE)	5/ 116 (4.3)	NE (NE, NE)	2.87 (1.11, 7.40)	0.0225	
	2	23/ 152 (15.1)	NE (NE, NE)	4/ 90 (4.4)	NE (NE, NE)	2.65 (0.91, 7.73)	0.0646	
	>=3	28/ 271 (10.3)	NE (NE, NE)	9/ 187 (4.8)	NE (NE, NE)	1.76 (0.83, 3.74)	0.1381	
	Measureable Disease							0.9887
	Yes	61/ 482 (12.7)	NE (NE, NE)	14/ 313 (4.5)	NE (NE, NE)	2.31 (1.29, 4.14)	0.0039	
	No	20/ 130 (15.4)	NE (NE, NE)	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)	2.04 (0.70, 5.98)	0.1851	
	Prior Chemotherapy							0.5687
	Yes	39/ 338 (11.5)	NE (NE, NE)	11/ 238 (4.6)	NE (NE, NE)	1.80 (0.92, 3.53)	0.0828	
	No	42/ 274 (15.3)	NE (NE, NE)	7/ 155 (4.5)	NE (NE, NE)	3.01 (1.35, 6.71)	0.0048	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8420
	Aromatase-Inhibitor	17/ 113 (15.0)	NE (NE, NE)	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	1.93 (0.65, 5.76)	0.2311	
	Anti-estrogen	28/ 234 (12.0)	NE (NE, NE)	6/ 164 (3.7)	NE (NE, NE)	2.57 (1.06, 6.26)	0.0307	
	Other	3/ 4 (75.0)	27.1 (0.4, 48.7)	2/ 6 (33.3)	NE (1.1, NE)	1.61 (0.23, 11.47)	0.6332	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Toothache	Study							0.2880
	A5481008 - Paloma-2	23/ 444 (5.2)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	1.25 (0.53, 2.93)	0.6053	
	A5481027 - Paloma-4	10/ 168 (6.0)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	3.20 (0.88, 11.66)	0.0617	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Vomiting	Study							0.3532
	A5481008 - Paloma-2	80/ 444 (18.0)	NE (NE, NE)	39/ 222 (17.6)	NE (NE, NE)	0.90 (0.62, 1.33)	0.6041	
	A5481027 - Paloma-4	7/ 168 (4.2)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	1.67 (0.49, 5.75)	0.4083	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions	Study							0.9872
	A5481008 - Paloma-2	320/ 444 (72.1)	3.8 (2.6, 5.6)	132/ 222 (59.5)	6.6 (3.7, 10.2)	1.24 (1.01, 1.52)	0.0378	
	A5481027 - Paloma-4	73/ 168 (43.5)	50.9 (16.6, NE)	59/ 171 (34.5)	NE (23.3, NE)	1.22 (0.86, 1.72)	0.2574	
	Disease Site [Stratification]							0.8544
	Visceral	196/ 311 (63.0)	7.1 (3.5, 8.9)	97/ 207 (46.9)	15.0 (8.9, 28.7)	1.29 (1.00, 1.65)	0.0442	
	Non-Visceral	197/ 301 (65.4)	7.0 (4.6, 10.2)	94/ 186 (50.5)	14.1 (8.7, 36.6)	1.19 (0.93, 1.53)	0.1616	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.7229
	De Novo Metastatic	116/ 182 (63.7)	8.0 (4.8, 15.8)	52/ 106 (49.1)	22.2 (7.5, 49.9)	1.27 (0.91, 1.76)	0.1584	
	<= 12 Months	87/ 144 (60.4)	6.7 (2.4, 11.6)	41/ 98 (41.8)	23.8 (8.8, NE)	1.41 (0.97, 2.05)	0.0742	
	> 12 Months	190/ 286 (66.4)	6.7 (3.8, 8.4)	98/ 189 (51.9)	12.5 (7.3, 23.3)	1.13 (0.88, 1.45)	0.3336	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.6740
	Prior Hormonal Therapy	233/ 354 (65.8)	5.9 (2.9, 7.8)	114/ 231 (49.4)	13.2 (7.4, 23.8)	1.26 (1.00, 1.58)	0.0480	
	No Prior Hormonal Therapy	160/ 258 (62.0)	8.4 (5.6, 15.7)	77/ 162 (47.5)	23.3 (10.1, 78.8)	1.21 (0.92, 1.60)	0.1619	
	Age							0.2905
	<65 years	259/ 417 (62.1)	7.7 (5.5, 10.2)	130/ 288 (45.1)	22.6 (13.1, 49.9)	1.34 (1.08, 1.66)	0.0069	
	>=65 years	134/ 195 (68.7)	5.3 (2.8, 8.0)	61/ 105 (58.1)	7.4 (3.6, 18.7)	1.04 (0.76, 1.42)	0.7955	
	ECOG Performance Status							0.7277
	0	229/ 340 (67.4)	4.8 (2.8, 7.6)	96/ 183 (52.5)	13.6 (7.4, 27.6)	1.20 (0.94, 1.53)	0.1354	
	1/2	164/ 272 (60.3)	9.0 (6.0, 12.1)	95/ 210 (45.2)	15.0 (8.8, 78.8)	1.23 (0.95, 1.58)	0.1131	
	Bone-only disease at baseline							0.4072
	Yes	96/ 129 (74.4)	3.2 (1.9, 6.7)	41/ 79 (51.9)	10.2 (3.7, NE)	1.32 (0.91, 1.91)	0.1454	
	No	297/ 483 (61.5)	7.8 (5.9, 10.1)	150/ 314 (47.8)	15.0 (10.6, 28.7)	1.21 (0.99, 1.47)	0.0630	
	Number of disease sites							0.2114
	1	131/ 189 (69.3)	5.3 (2.6, 8.3)	60/ 116 (51.7)	14.3 (5.8, 36.6)	1.30 (0.96, 1.77)	0.0910	
	2	91/ 152 (59.9)	11.0 (5.1, 23.1)	49/ 90 (54.4)	12.5 (7.3, 23.3)	0.88 (0.62, 1.27)	0.5024	
	>=3	171/ 271 (63.1)	7.5 (4.0, 9.3)	82/ 187 (43.9)	23.8 (10.8, NE)	1.42 (1.09, 1.85)	0.0095	
	Measureable Disease							0.4828
	Yes	297/ 482 (61.6)	7.8 (5.9, 10.1)	149/ 313 (47.6)	15.0 (10.6, 28.7)	1.21 (0.99, 1.48)	0.0592	
	No	96/ 130 (73.8)	3.2 (1.9, 6.3)	42/ 80 (52.5)	9.4 (3.7, 36.6)	1.31 (0.91, 1.90)	0.1445	
	Prior Chemotherapy							0.9151
	Yes	213/ 338 (63.0)	6.8 (3.5, 9.0)	116/ 238 (48.7)	14.3 (9.4, 27.6)	1.21 (0.96, 1.52)	0.1095	
	No	180/ 274 (65.7)	7.6 (4.6, 10.1)	75/ 155 (48.4)	18.7 (7.4, 78.8)	1.29 (0.98, 1.69)	0.0658	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3662
	Aromatase-Inhibitor	84/ 113 (74.3)	2.8 (1.4, 5.1)	41/ 65 (63.1)	4.2 (2.5, 14.1)	1.09 (0.75, 1.60)	0.6554	
	Anti-estrogen	146/ 234 (62.4)	7.7 (3.7, 11.0)	72/ 164 (43.9)	23.8 (10.2, NE)	1.35 (1.01, 1.80)	0.0399	
	Other	3/ 4 (75.0)	31.7 (0.5, 62.7)	4/ 6 (66.7)	1.1 (0.1, NE)	0.69 (0.13, 3.82)	0.6735	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Study							0.7054
	A5481008 - Paloma-2	84/ 444 (18.9)	NE (NE, NE)	27/ 222 (12.2)	NE (NE, NE)	1.40 (0.91, 2.17)	0.1263	
	A5481027 - Paloma-4	7/ 168 (4.2)	NE (NE, NE)	6/ 171 (3.5)	NE (NE, NE)	1.08 (0.36, 3.23)	0.8857	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Chest pain	Study							0.2094
	A5481008 - Paloma-2	31/ 444 (7.0)	NE (NE, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (80.2, NE)	1.49 (0.68, 3.27)	0.3105	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	6/ 171 (3.5)	NE (NE, NE)	0.64 (0.18, 2.28)	0.4889	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Chills	Study							0.7765
	A5481008 - Paloma-2	24/ 444 (5.4)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	1.34 (0.57, 3.14)	0.4945	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	1.01 (0.06, 16.13)	0.9950	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Study							0.6921
	A5481008 - Paloma-2	181/ 444 (40.8)	73.0 (32.5, NE)	65/ 222 (29.3)	78.8 (47.6, NE)	1.36 (1.02, 1.81)	0.0330	
	A5481027 - Paloma-4	17/ 168 (10.1)	NE (NE, NE)	14/ 171 (8.2)	NE (NE, NE)	1.18 (0.58, 2.39)	0.6514	
	Disease Site [Stratification]							0.5007
	Visceral	94/ 311 (30.2)	NE (NE, NE)	42/ 207 (20.3)	NE (NE, NE)	1.26 (0.87, 1.82)	0.2158	
	Non-Visceral	104/ 301 (34.6)	NE (51.4, NE)	37/ 186 (19.9)	NE (78.8, NE)	1.43 (0.98, 2.09)	0.0601	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.2503
	De Novo Metastatic	60/ 182 (33.0)	NE (47.0, NE)	27/ 106 (25.5)	78.8 (46.0, NE)	1.14 (0.72, 1.80)	0.5693	
	<= 12 Months	41/ 144 (28.5)	NE (47.5, NE)	20/ 98 (20.4)	NE (NE, NE)	1.04 (0.60, 1.80)	0.8929	
	> 12 Months	97/ 286 (33.9)	NE (73.0, NE)	32/ 189 (16.9)	NE (NE, NE)	1.71 (1.14, 2.56)	0.0084	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.5749
	Prior Hormonal Therapy	116/ 354 (32.8)	NE (73.0, NE)	50/ 231 (21.6)	NE (NE, NE)	1.25 (0.89, 1.75)	0.1921	
	No Prior Hormonal Therapy	82/ 258 (31.8)	NE (NE, NE)	29/ 162 (17.9)	NE (47.6, NE)	1.50 (0.98, 2.29)	0.0611	
	Age							0.7898
	<65 years	121/ 417 (29.0)	NE (NE, NE)	53/ 288 (18.4)	NE (NE, NE)	1.31 (0.95, 1.82)	0.0997	
	>=65 years	77/ 195 (39.5)	73.0 (30.6, NE)	26/ 105 (24.8)	78.8 (78.8, NE)	1.33 (0.85, 2.09)	0.2072	
	ECOG Performance Status							0.9141
	0	125/ 340 (36.8)	NE (51.4, NE)	44/ 183 (24.0)	NE (NE, NE)	1.28 (0.90, 1.81)	0.1627	
	1/2	73/ 272 (26.8)	NE (NE, NE)	35/ 210 (16.7)	78.8 (78.8, NE)	1.31 (0.87, 1.97)	0.1875	
	Bone-only disease at baseline							0.2677
	Yes	52/ 129 (40.3)	50.9 (32.5, NE)	15/ 79 (19.0)	NE (47.6, NE)	1.67 (0.94, 2.98)	0.0786	
	No	146/ 483 (30.2)	NE (NE, NE)	64/ 314 (20.4)	NE (78.8, NE)	1.26 (0.94, 1.69)	0.1272	
	Number of disease sites							0.1717
	1	66/ 189 (34.9)	NE (37.8, NE)	23/ 116 (19.8)	NE (NE, NE)	1.50 (0.93, 2.41)	0.0950	
	2	48/ 152 (31.6)	NE (73.0, NE)	25/ 90 (27.8)	NE (NE, NE)	0.92 (0.56, 1.51)	0.7412	
	>=3	84/ 271 (31.0)	NE (NE, NE)	31/ 187 (16.6)	NE (78.8, NE)	1.61 (1.07, 2.44)	0.0220	
	Measureable Disease							0.2162
	Yes	145/ 482 (30.1)	NE (NE, NE)	64/ 313 (20.4)	NE (78.8, NE)	1.24 (0.92, 1.66)	0.1574	
	No	53/ 130 (40.8)	50.9 (32.4, NE)	15/ 80 (18.8)	NE (47.6, NE)	1.76 (0.99, 3.13)	0.0521	
	Prior Chemotherapy							0.9213
	Yes	102/ 338 (30.2)	NE (73.0, NE)	46/ 238 (19.3)	NE (NE, NE)	1.27 (0.89, 1.81)	0.1842	
	No	96/ 274 (35.0)	NE (51.4, NE)	33/ 155 (21.3)	NE (78.8, NE)	1.45 (0.97, 2.15)	0.0660	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9483
	Aromatase-Inhibitor	47/ 113 (41.6)	73.0 (17.7, NE)	19/ 65 (29.2)	NE (NE, NE)	1.32 (0.77, 2.26)	0.3074	
	Anti-estrogen	67/ 234 (28.6)	NE (NE, NE)	30/ 164 (18.3)	NE (NE, NE)	1.17 (0.75, 1.81)	0.4880	
	Other	2/ 4 (50.0)	NE (0.7, NE)	2/ 6 (33.3)	NE (0.1, NE)	1.67 (0.23, 12.05)	0.6070	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Influenza like illness	Study							0.7535
	A5481008 - Paloma-2	34/ 444 (7.7)	NE (NE, NE)	11/ 222 (5.0)	NE (NE, NE)	1.20 (0.60, 2.37)	0.6040	
	A5481027 - Paloma-4	13/ 168 (7.7)	NE (NE, NE)	8/ 171 (4.7)	NE (NE, NE)	1.40 (0.58, 3.39)	0.4516	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Malaise	Study							0.4159
	A5481008 - Paloma-2	13/ 444 (2.9)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.99 (0.35, 2.80)	0.9815	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	2.77 (0.29, 26.74)	0.3589	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Mucosal inflammation	Study							0.9830
	A5481008 - Paloma-2	49/ 444 (11.0)	NE (NE, NE)	9/ 222 (4.1)	NE (NE, NE)	2.40 (1.18, 4.89)	0.0129	
	A5481027 - Paloma-4	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.4151
	Visceral	21/ 311 (6.8)	NE (NE, NE)	5/ 207 (2.4)	NE (NE, NE)	2.12 (0.79, 5.69)	0.1251	
	Non-Visceral	33/ 301 (11.0)	NE (NE, NE)	4/ 186 (2.2)	NE (NE, NE)	3.72 (1.32, 10.54)	0.0079	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.8269
	De Novo Metastatic	10/ 182 (5.5)	NE (NE, NE)	3/ 106 (2.8)	NE (NE, NE)	1.60 (0.44, 5.80)	0.4719	
	<= 12 Months	15/ 144 (10.4)	NE (67.5, NE)	0/ 98 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	29/ 286 (10.1)	NE (NE, NE)	6/ 189 (3.2)	NE (NE, NE)	2.39 (0.98, 5.81)	0.0478	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.7159
	Prior Hormonal Therapy	39/ 354 (11.0)	NE (NE, NE)	6/ 231 (2.6)	NE (NE, NE)	3.06 (1.28, 7.29)	0.0080	
	No Prior Hormonal Therapy	15/ 258 (5.8)	NE (NE, NE)	3/ 162 (1.9)	NE (NE, NE)	2.40 (0.70, 8.30)	0.1521	
	Age							0.8062
	<65 years	36/ 417 (8.6)	NE (NE, NE)	6/ 288 (2.1)	NE (NE, NE)	3.01 (1.26, 7.18)	0.0092	
	>=65 years	18/ 195 (9.2)	NE (NE, NE)	3/ 105 (2.9)	NE (NE, NE)	2.51 (0.74, 8.52)	0.1267	
	ECOG Performance Status							0.5482
	0	34/ 340 (10.0)	NE (NE, NE)	6/ 183 (3.3)	NE (NE, NE)	2.28 (0.95, 5.46)	0.0581	
	1/2	20/ 272 (7.4)	NE (NE, NE)	3/ 210 (1.4)	NE (NE, NE)	3.98 (1.18, 13.49)	0.0165	
	Bone-only disease at baseline							0.5309
	Yes	19/ 129 (14.7)	NE (NE, NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE, NE)	3.85 (0.89, 16.73)	0.0533	
	No	35/ 483 (7.2)	NE (NE, NE)	7/ 314 (2.2)	NE (NE, NE)	2.49 (1.10, 5.64)	0.0232	
	Number of disease sites							0.5568
	1	21/ 189 (11.1)	NE (NE, NE)	2/ 116 (1.7)	NE (NE, NE)	4.47 (1.04, 19.20)	0.0274	
	2	17/ 152 (11.2)	NE (NE, NE)	4/ 90 (4.4)	NE (NE, NE)	1.79 (0.59, 5.41)	0.2970	
	>=3	16/ 271 (5.9)	NE (NE, NE)	3/ 187 (1.6)	NE (NE, NE)	2.93 (0.85, 10.12)	0.0748	
	Measureable Disease							0.4599
	Yes	34/ 482 (7.1)	NE (NE, NE)	7/ 313 (2.2)	NE (NE, NE)	2.40 (1.06, 5.44)	0.0305	
	No	20/ 130 (15.4)	NE (NE, NE)	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)	4.21 (0.97, 18.20)	0.0368	
	Prior Chemotherapy							0.1989
	Yes	33/ 338 (9.8)	NE (NE, NE)	4/ 238 (1.7)	NE (NE, NE)	4.14 (1.45, 11.80)	0.0040	
	No	21/ 274 (7.7)	NE (NE, NE)	5/ 155 (3.2)	NE (NE, NE)	1.87 (0.70, 4.97)	0.2005	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1876
	Aromatase-Inhibitor	11/ 113 (9.7)	NE (NE, NE)	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)	1.51 (0.42, 5.48)	0.5276	
	Anti-estrogen	27/ 234 (11.5)	NE (NE, NE)	2/ 164 (1.2)	NE (NE, NE)	6.76 (1.59, 28.76)	0.0029	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (0.5, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (0.3, NE)	1.37 (0.09, 21.95)	0.8236	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Oedema peripheral	Study							0.9980
	A5481008 - Paloma-2	64/ 444 (14.4)	NE (NE, NE)	19/ 222 (8.6)	NE (80.2, NE)	1.38 (0.83, 2.31)	0.2169	
	A5481027 - Paloma-4	9/ 168 (5.4)	NE (NE, NE)	6/ 171 (3.5)	NE (NE, NE)	1.35 (0.48, 3.79)	0.5727	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain	Study							0.5963
	A5481008 - Paloma-2	45/ 444 (10.1)	NE (NE, NE)	20/ 222 (9.0)	NE (91.4, NE)	0.92 (0.54, 1.56)	0.7469	
	A5481027 - Paloma-4	10/ 168 (6.0)	NE (NE, NE)	13/ 171 (7.6)	NE (NE, NE)	0.69 (0.30, 1.59)	0.3866	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Peripheral swelling	Study							0.3642
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.57 (0.44, 5.61)	0.4810	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	0.48 (0.04, 5.30)	0.5407	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Study							0.2376
	A5481008 - Paloma-2	66/ 444 (14.9)	NE (NE, NE)	20/ 222 (9.0)	NE (NE, NE)	1.40 (0.85, 2.31)	0.1898	
	A5481027 - Paloma-4	25/ 168 (14.9)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (NE, NE)	2.50 (1.20, 5.21)	0.0113	
	Disease Site [Stratification]							0.8980
	Visceral	44/ 311 (14.1)	NE (NE, NE)	15/ 207 (7.2)	NE (NE, NE)	1.79 (0.98, 3.25)	0.0531	
	Non-Visceral	47/ 301 (15.6)	NE (NE, NE)	15/ 186 (8.1)	NE (NE, NE)	1.62 (0.90, 2.93)	0.1054	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4874
	De Novo Metastatic	24/ 182 (13.2)	NE (NE, NE)	9/ 106 (8.5)	NE (NE, NE)	1.49 (0.68, 3.22)	0.3145	
	<= 12 Months	24/ 144 (16.7)	NE (NE, NE)	10/ 98 (10.2)	NE (NE, NE)	1.36 (0.63, 2.91)	0.4286	
	> 12 Months	43/ 286 (15.0)	NE (NE, NE)	11/ 189 (5.8)	NE (NE, NE)	2.11 (1.08, 4.15)	0.0264	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9672
	Prior Hormonal Therapy	58/ 354 (16.4)	NE (NE, NE)	19/ 231 (8.2)	NE (NE, NE)	1.66 (0.98, 2.83)	0.0572	
	No Prior Hormonal Therapy	33/ 258 (12.8)	NE (NE, NE)	11/ 162 (6.8)	NE (NE, NE)	1.75 (0.88, 3.50)	0.1081	
	Age							0.8798
	<65 years	62/ 417 (14.9)	NE (NE, NE)	22/ 288 (7.6)	NE (NE, NE)	1.69 (1.03, 2.76)	0.0360	
	>=65 years	29/ 195 (14.9)	NE (NE, NE)	8/ 105 (7.6)	NE (NE, NE)	1.84 (0.81, 4.15)	0.1388	
	ECOG Performance Status							0.2400
	0	56/ 340 (16.5)	NE (NE, NE)	20/ 183 (10.9)	NE (NE, NE)	1.37 (0.81, 2.31)	0.2395	
	1/2	35/ 272 (12.9)	NE (NE, NE)	10/ 210 (4.8)	NE (NE, NE)	2.35 (1.16, 4.78)	0.0151	
	Bone-only disease at baseline							0.9714
	Yes	25/ 129 (19.4)	NE (NE, NE)	7/ 79 (8.9)	NE (NE, NE)	1.61 (0.67, 3.85)	0.2821	
	No	66/ 483 (13.7)	NE (NE, NE)	23/ 314 (7.3)	NE (NE, NE)	1.71 (1.05, 2.76)	0.0276	
	Number of disease sites							0.6208
	1	31/ 189 (16.4)	NE (NE, NE)	11/ 116 (9.5)	NE (NE, NE)	1.48 (0.73, 3.00)	0.2717	
	2	24/ 152 (15.8)	NE (NE, NE)	9/ 90 (10.0)	NE (NE, NE)	1.39 (0.63, 3.07)	0.4112	
	>=3	36/ 271 (13.3)	NE (NE, NE)	10/ 187 (5.3)	NE (NE, NE)	2.22 (1.09, 4.50)	0.0239	
	Measureable Disease							0.8245
	Yes	65/ 482 (13.5)	NE (NE, NE)	22/ 313 (7.0)	NE (NE, NE)	1.77 (1.09, 2.89)	0.0204	
	No	26/ 130 (20.0)	NE (77.4, NE)	8/ 80 (10.0)	NE (NE, NE)	1.40 (0.61, 3.22)	0.4239	
	Prior Chemotherapy							0.8181
	Yes	54/ 338 (16.0)	NE (NE, NE)	19/ 238 (8.0)	NE (NE, NE)	1.73 (1.01, 2.94)	0.0425	
	No	37/ 274 (13.5)	NE (NE, NE)	11/ 155 (7.1)	NE (NE, NE)	1.69 (0.85, 3.33)	0.1287	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8018
	Aromatase-Inhibitor	20/ 113 (17.7)	NE (NE, NE)	5/ 65 (7.7)	NE (NE, NE)	2.09 (0.78, 5.65)	0.1372	
	Anti-estrogen	36/ 234 (15.4)	NE (NE, NE)	13/ 164 (7.9)	NE (NE, NE)	1.55 (0.80, 2.98)	0.1901	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (51.0, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (11.3, NE)	0.00 (0.00,)	0.1573	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Hepatobiliary disorders	Study							0.1129
	A5481008 - Paloma-2	18/ 444 (4.1)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	1.15 (0.42, 3.13)	0.7823	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	8/ 171 (4.7)	NE (NE, NE)	0.36 (0.09, 1.34)	0.1107	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Immune system disorders	Study							0.7920
	A5481008 - Paloma-2	21/ 444 (4.7)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	1.13 (0.47, 2.67)	0.7880	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	0.84 (0.17, 4.20)	0.8341	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Immune system disorders, PT: Hypersensitivity	Study							
	A5481008 - Paloma-2	8/ 444 (1.8)		1/ 222 (0.5)				
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)		1/ 171 (0.6)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Immune system disorders, PT: Seasonal allergy	Study							0.9999
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.28 (0.35, 4.69)	0.7094	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations	Study							0.0401
	A5481008 - Paloma-2	286/ 444 (64.4)	10.1 (8.0, 11.5)	102/ 222 (45.9)	19.4 (12.4, 21.5)	1.45 (1.16, 1.82)	0.0011	
	A5481027 - Paloma-4	52/ 168 (31.0)	NE (34.0, NE)	53/ 171 (31.0)	28.5 (21.9, NE)	0.90 (0.61, 1.32)	0.5830	
	Disease Site [Stratification]							0.4747
	Visceral	162/ 311 (52.1)	14.5 (11.5, 16.7)	72/ 207 (34.8)	23.7 (19.7, 31.7)	1.38 (1.04, 1.83)	0.0239	
	Non-Visceral	176/ 301 (58.5)	11.5 (9.0, 16.2)	83/ 186 (44.6)	20.2 (15.1, 30.7)	1.23 (0.95, 1.60)	0.1210	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4607
	De Novo Metastatic	105/ 182 (57.7)	14.7 (10.5, 20.1)	44/ 106 (41.5)	21.5 (19.7, 33.2)	1.37 (0.96, 1.96)	0.0793	
	<= 12 Months	64/ 144 (44.4)	17.1 (11.1, 34.0)	34/ 98 (34.7)	24.7 (13.2, NE)	1.05 (0.69, 1.60)	0.8177	
	> 12 Months	169/ 286 (59.1)	11.5 (9.8, 14.4)	77/ 189 (40.7)	21.9 (17.1, 31.7)	1.40 (1.06, 1.83)	0.0158	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8867
	Prior Hormonal Therapy	201/ 354 (56.8)	11.5 (9.1, 14.8)	91/ 231 (39.4)	23.7 (15.4, 31.7)	1.30 (1.01, 1.67)	0.0396	
	No Prior Hormonal Therapy	137/ 258 (53.1)	15.7 (11.6, 20.1)	64/ 162 (39.5)	22.8 (20.1, 31.9)	1.29 (0.96, 1.74)	0.0953	
	Age							0.0782
	<65 years	203/ 417 (48.7)	18.0 (13.3, 26.0)	107/ 288 (37.2)	24.7 (19.9, 31.9)	1.14 (0.90, 1.45)	0.2641	
	>=65 years	135/ 195 (69.2)	10.2 (7.2, 11.5)	48/ 105 (45.7)	20.1 (12.6, 26.3)	1.65 (1.18, 2.31)	0.0032	
	ECOG Performance Status							0.2255
	0	202/ 340 (59.4)	10.8 (9.0, 12.9)	78/ 183 (42.6)	21.5 (18.5, 31.9)	1.36 (1.04, 1.77)	0.0222	
	1/2	136/ 272 (50.0)	17.1 (14.5, 24.2)	77/ 210 (36.7)	22.8 (19.4, 31.7)	1.17 (0.88, 1.55)	0.2801	
	Bone-only disease at baseline							0.8161
	Yes	82/ 129 (63.6)	9.3 (5.5, 12.5)	34/ 79 (43.0)	19.9 (10.8, 30.7)	1.24 (0.83, 1.86)	0.2989	
	No	256/ 483 (53.0)	14.7 (11.6, 16.6)	121/ 314 (38.5)	22.8 (20.1, 31.7)	1.31 (1.06, 1.63)	0.0140	
	Number of disease sites							0.1909
	1	108/ 189 (57.1)	11.0 (8.0, 18.7)	52/ 116 (44.8)	19.9 (12.1, 30.7)	1.14 (0.82, 1.59)	0.4432	
	2	88/ 152 (57.9)	13.3 (10.4, 16.7)	44/ 90 (48.9)	15.4 (8.8, 21.9)	1.07 (0.74, 1.54)	0.7217	
	>=3	142/ 271 (52.4)	14.5 (11.4, 16.3)	59/ 187 (31.6)	27.5 (21.5, NE)	1.61 (1.19, 2.19)	0.0021	
	Measureable Disease							0.6982
	Yes	253/ 482 (52.5)	14.9 (12.0, 16.7)	118/ 313 (37.7)	23.7 (20.2, 31.9)	1.32 (1.06, 1.65)	0.0129	
	No	85/ 130 (65.4)	8.0 (5.4, 11.2)	37/ 80 (46.3)	19.7 (9.1, 28.5)	1.23 (0.83, 1.82)	0.3065	
	Prior Chemotherapy							0.1168
	Yes	169/ 338 (50.0)	15.4 (12.9, 22.1)	94/ 238 (39.5)	24.7 (18.5, 30.7)	1.09 (0.85, 1.41)	0.4914	
	No	169/ 274 (61.7)	10.8 (8.5, 13.8)	61/ 155 (39.4)	21.5 (19.7, 33.2)	1.60 (1.19, 2.15)	0.0015	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9468
	Aromatase-Inhibitor	72/ 113 (63.7)	9.4 (5.5, 13.3)	30/ 65 (46.2)	15.0 (7.6, 30.7)	1.21 (0.79, 1.87)	0.3751	
	Anti-estrogen	123/ 234 (52.6)	14.5 (9.7, 19.3)	60/ 164 (36.6)	26.3 (19.0, 52.5)	1.28 (0.94, 1.75)	0.1224	
	Other	3/ 4 (75.0)	7.8 (4.3, NE)	3/ 6 (50.0)	11.6 (5.6, 11.6)	1.77 (0.35, 9.11)	0.4868	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Bronchitis	Study							0.6109
	A5481008 - Paloma-2	28/ 444 (6.3)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	1.43 (0.62, 3.28)	0.4015	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	0.91 (0.13, 6.50)	0.9247	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Cellulitis	Study							0.9040
	A5481008 - Paloma-2	11/ 444 (2.5)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	1.05 (0.33, 3.32)	0.9313	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.82 (0.05, 13.32)	0.8907	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Conjunctivitis	Study							0.7164
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	1.36 (0.50, 3.73)	0.5425	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	0.89 (0.12, 6.35)	0.9068	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Cystitis	Study							0.9889
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	1.09 (0.40, 2.98)	0.8641	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Gastroenteritis	Study							0.9889
	A5481008 - Paloma-2	18/ 444 (4.1)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	2.28 (0.67, 7.77)	0.1770	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Gingivitis	Study							0.0741
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	1/ 222 (0.5)	NE (NE, NE)	4.65 (0.60, 35.85)	0.1049	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	0.43 (0.08, 2.34)	0.3134	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Herpes zoster	Study							0.2160
	A5481008 - Paloma-2	18/ 444 (4.1)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (NE, NE)	1.01 (0.40, 2.58)	0.9824	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (57.6, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	0.19 (0.02, 1.70)	0.0975	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Influenza	Study							0.5615
	A5481008 - Paloma-2	23/ 444 (5.2)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (NE, NE)	1.43 (0.58, 3.54)	0.4333	
	A5481027 - Paloma-4	8/ 168 (4.8)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	2.34 (0.62, 8.83)	0.1980	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Lower respiratory tract infection	Study							0.9998
	A5481008 - Paloma-2	15/ 444 (3.4)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	2.70 (0.61, 11.88)	0.1720	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Nasopharyngitis	Study							0.5492
	A5481008 - Paloma-2	95/ 444 (21.4)	NE (92.8, NE)	25/ 222 (11.3)	NE (NE, NE)	1.43 (0.92, 2.22)	0.1117	
	A5481027 - Paloma-4	13/ 168 (7.7)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (NE, NE)	1.20 (0.53, 2.74)	0.6661	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Oral herpes	Study							0.9994
	A5481008 - Paloma-2	31/ 444 (7.0)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	4.57 (1.40, 14.96)	0.0058	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.6006
	Visceral	15/ 311 (4.8)	NE (NE, NE)	2/ 207 (1.0)	NE (NE, NE)	3.34 (0.76, 14.60)	0.0895	
	Non-Visceral	16/ 301 (5.3)	NE (NE, NE)	1/ 186 (0.5)	NE (NE, NE)	7.01 (0.93, 52.94)	0.0277	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9998
	De Novo Metastatic	12/ 182 (6.6)	NE (NE, NE)	0/ 106 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	5/ 144 (3.5)	NE (NE, NE)	0/ 98 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	14/ 286 (4.9)	NE (NE, NE)	3/ 189 (1.6)	NE (NE, NE)	2.07 (0.59, 7.21)	0.2433	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9863
	Prior Hormonal Therapy	14/ 354 (4.0)	NE (NE, NE)	3/ 231 (1.3)	NE (NE, NE)	2.09 (0.60, 7.28)	0.2376	
	No Prior Hormonal Therapy	17/ 258 (6.6)	NE (NE, NE)	0/ 162 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Age							0.7398
	<65 years	22/ 417 (5.3)	NE (NE, NE)	2/ 288 (0.7)	NE (NE, NE)	5.22 (1.23, 22.21)	0.0125	
	>=65 years	9/ 195 (4.6)	NE (NE, NE)	1/ 105 (1.0)	NE (NE, NE)	3.58 (0.45, 28.26)	0.1967	
	ECOG Performance Status							0.6947
	0	19/ 340 (5.6)	NE (NE, NE)	2/ 183 (1.1)	NE (NE, NE)	3.54 (0.82, 15.19)	0.0696	
	1/2	12/ 272 (4.4)	NE (NE, NE)	1/ 210 (0.5)	NE (NE, NE)	6.42 (0.83, 49.49)	0.0404	
	Bone-only disease at baseline							0.9859
	Yes	8/ 129 (6.2)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	23/ 483 (4.8)	NE (NE, NE)	3/ 314 (1.0)	NE (NE, NE)	3.50 (1.05, 11.65)	0.0296	
	Number of disease sites							0.9672
	1	8/ 189 (4.2)	NE (NE, NE)	0/ 116 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	10/ 152 (6.6)	NE (NE, NE)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	3.80 (0.49, 29.77)	0.1710	
	>=3	13/ 271 (4.8)	NE (NE, NE)	2/ 187 (1.1)	NE (NE, NE)	3.11 (0.70, 13.80)	0.1152	
	Measureable Disease							0.9858
	Yes	22/ 482 (4.6)	NE (NE, NE)	3/ 313 (1.0)	NE (NE, NE)	3.30 (0.99, 11.02)	0.0399	
	No	9/ 130 (6.9)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.4881
	Yes	12/ 338 (3.6)	NE (NE, NE)	2/ 238 (0.8)	NE (NE, NE)	2.82 (0.63, 12.62)	0.1564	
	No	19/ 274 (6.9)	NE (NE, NE)	1/ 155 (0.6)	NE (NE, NE)	8.11 (1.09, 60.58)	0.0150	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4411
	Aromatase-Inhibitor	4/ 113 (3.5)	NE (NE, NE)	2/ 65 (3.1)	NE (NE, NE)	0.84 (0.15, 4.62)	0.8414	
	Anti-estrogen	9/ 234 (3.8)	NE (NE, NE)	1/ 164 (0.6)	NE (NE, NE)	3.95 (0.50, 31.18)	0.1597	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (4.3, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Pharyngitis	Study							0.0657
	A5481008 - Paloma-2	13/ 444 (2.9)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	2.58 (0.58, 11.45)	0.1971	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	0.22 (0.02, 1.97)	0.1375	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Pneumonia	Study							0.6724
	A5481008 - Paloma-2	19/ 444 (4.3)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (78.9, NE)	0.99 (0.41, 2.36)	0.9740	
	A5481027 - Paloma-4	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	1.49 (0.36, 6.28)	0.5807	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Respiratory tract infection	Study							0.8126
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.20 (0.33, 4.41)	0.7826	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.82 (0.05, 13.24)	0.8864	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Respiratory tract infection viral	Study							0.9976
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Rhinitis	Study							0.9996
	A5481008 - Paloma-2	23/ 444 (5.2)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Sinusitis	Study							0.9859
	A5481008 - Paloma-2	30/ 444 (6.8)	NE (NE, NE)	9/ 222 (4.1)	NE (NE, NE)	1.29 (0.61, 2.72)	0.5057	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Skin infection	Study							0.9908
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.47 (0.41, 5.25)	0.5469	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Tooth infection	Study							1.0000
	A5481008 - Paloma-2	13/ 444 (2.9)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.86 (0.30, 2.46)	0.7853	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Upper respiratory tract infection	Study							0.3391
	A5481008 - Paloma-2	75/ 444 (16.9)	NE (NE, NE)	26/ 222 (11.7)	NE (NE, NE)	1.14 (0.73, 1.79)	0.5552	
	A5481027 - Paloma-4	19/ 168 (11.3)	NE (NE, NE)	21/ 171 (12.3)	NE (NE, NE)	0.76 (0.41, 1.42)	0.3899	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations, PT: Urinary tract infection	Study							0.9096
	A5481008 - Paloma-2	72/ 444 (16.2)	NE (NE, NE)	20/ 222 (9.0)	NE (NE, NE)	1.45 (0.88, 2.38)	0.1446	
	A5481027 - Paloma-4	6/ 168 (3.6)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	1.52 (0.43, 5.39)	0.5124	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Study							0.6340
	A5481008 - Paloma-2	127/ 444 (28.6)	63.6 (50.1, NE)	51/ 222 (23.0)	46.8 (35.9, NE)	0.91 (0.66, 1.27)	0.5873	
	A5481027 - Paloma-4	18/ 168 (10.7)	NE (NE, NE)	14/ 171 (8.2)	NE (NE, NE)	1.14 (0.57, 2.31)	0.7056	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Contusion	Study							0.9873
	A5481008 - Paloma-2	22/ 444 (5.0)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (NE, NE)	1.49 (0.60, 3.67)	0.3879	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Fall	Study							0.1170
	A5481008 - Paloma-2	58/ 444 (13.1)	NE (NE, NE)	18/ 222 (8.1)	NE (NE, NE)	1.14 (0.67, 1.94)	0.6282	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	0.36 (0.09, 1.40)	0.1247	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations	Study							0.4269
	A5481008 - Paloma-2	252/ 444 (56.8)	16.3 (11.1, 21.7)	65/ 222 (29.3)	56.4 (28.6, NE)	2.20 (1.67, 2.89)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	146/ 168 (86.9)	0.5 (0.5, 0.5)	112/ 171 (65.5)	5.8 (3.7, 9.2)	2.51 (1.95, 3.22)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.1906
	Visceral	193/ 311 (62.1)	5.5 (2.7, 11.3)	96/ 207 (46.4)	16.6 (11.2, 21.3)	2.10 (1.63, 2.72)	<.0001	
	Non-Visceral	205/ 301 (68.1)	5.4 (1.4, 9.3)	81/ 186 (43.5)	27.5 (16.6, 56.4)	2.70 (2.06, 3.54)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9540
	De Novo Metastatic	119/ 182 (65.4)	8.4 (2.8, 19.0)	48/ 106 (45.3)	21.3 (13.8, NE)	2.23 (1.57, 3.17)	<.0001	
	<= 12 Months	93/ 144 (64.6)	1.9 (0.8, 9.3)	45/ 98 (45.9)	16.6 (7.6, NE)	2.45 (1.67, 3.58)	<.0001	
	> 12 Months	186/ 286 (65.0)	4.6 (1.8, 10.2)	84/ 189 (44.4)	19.3 (14.9, 35.4)	2.40 (1.84, 3.15)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8672
	Prior Hormonal Therapy	224/ 354 (63.3)	5.6 (1.9, 11.1)	99/ 231 (42.9)	19.4 (14.9, 39.6)	2.54 (1.98, 3.26)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	174/ 258 (67.4)	4.6 (1.9, 9.4)	78/ 162 (48.1)	18.4 (12.1, 56.4)	2.15 (1.63, 2.83)	<.0001	
	Age							0.1201
	<65 years	276/ 417 (66.2)	3.0 (1.4, 7.4)	140/ 288 (48.6)	16.6 (10.4, 25.8)	2.16 (1.75, 2.67)	<.0001	
	>=65 years	122/ 195 (62.6)	9.4 (4.1, 16.1)	37/ 105 (35.2)	28.6 (18.8, NE)	3.39 (2.18, 5.29)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.5608
	0	219/ 340 (64.4)	6.2 (2.8, 13.8)	79/ 183 (43.2)	25.8 (16.6, 56.4)	2.45 (1.87, 3.20)	<.0001	
	1/2	179/ 272 (65.8)	3.8 (1.4, 8.3)	98/ 210 (46.7)	16.6 (12.1, 28.6)	2.31 (1.78, 3.01)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.0317
	Yes	91/ 129 (70.5)	4.9 (1.0, 11.3)	27/ 79 (34.2)	35.4 (21.6, NE)	3.90 (2.42, 6.29)	<.0001	
	No	307/ 483 (63.6)	5.5 (2.8, 9.4)	150/ 314 (47.8)	16.6 (13.8, 21.2)	2.13 (1.73, 2.61)	<.0001	
	Number of disease sites							0.2732
	1	123/ 189 (65.1)	5.7 (1.8, 11.9)	45/ 116 (38.8)	35.4 (20.4, NE)	3.49 (2.41, 5.06)	<.0001	
	2	103/ 152 (67.8)	3.9 (1.3, 8.4)	44/ 90 (48.9)	16.6 (8.3, 26.0)	2.19 (1.51, 3.18)	<.0001	
	>=3	172/ 271 (63.5)	6.7 (1.9, 14.0)	88/ 187 (47.1)	16.6 (11.0, 21.3)	2.00 (1.53, 2.61)	<.0001	
	Measureable Disease							0.0479
	Yes	307/ 482 (63.7)	5.4 (2.7, 8.6)	149/ 313 (47.6)	16.6 (13.8, 21.2)	2.16 (1.76, 2.65)	<.0001	
	No	91/ 130 (70.0)	5.7 (1.0, 11.6)	28/ 80 (35.0)	35.4 (21.6, NE)	3.64 (2.28, 5.81)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.3260
	Yes	211/ 338 (62.4)	3.8 (1.4, 8.6)	111/ 238 (46.6)	19.0 (13.2, 27.5)	2.31 (1.82, 2.94)	<.0001	
	No	187/ 274 (68.2)	6.7 (2.8, 11.3)	66/ 155 (42.6)	21.2 (14.9, NE)	2.47 (1.83, 3.32)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.1025
	Aromatase-Inhibitor	73/ 113 (64.6)	4.9 (1.4, 11.3)	20/ 65 (30.8)	41.2 (20.4, NE)	3.74 (2.21, 6.30)	<.0001	
	Anti-estrogen	147/ 234 (62.8)	5.6 (1.8, 14.1)	80/ 164 (48.8)	16.6 (10.4, 21.6)	2.25 (1.68, 3.01)	<.0001	
	Other	3/ 4 (75.0)	12.2 (0.5, 23.4)	3/ 6 (50.0)	NE (0.5, NE)	1.15 (0.19, 6.96)	0.8802	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	Study							0.0177
	A5481008 - Paloma-2	65/ 444 (14.6)	97.0 (97.0, NE)	13/ 222 (5.9)	NE (NE, NE)	2.06 (1.13, 3.74)	0.0156	
	A5481027 - Paloma-4	56/ 168 (33.3)	37.7 (27.4, NE)	56/ 171 (32.7)	40.9 (28.0, NE)	0.89 (0.61, 1.28)	0.5228	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	Study							0.1617
	A5481008 - Paloma-2	64/ 444 (14.4)	97.0 (97.0, NE)	14/ 222 (6.3)	NE (NE, NE)	1.81 (1.01, 3.24)	0.0419	
	A5481027 - Paloma-4	58/ 168 (34.5)	37.7 (27.4, NE)	48/ 171 (28.1)	40.9 (30.9, NE)	1.11 (0.75, 1.62)	0.6028	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Bilirubin conjugated increased	Study							0.9998
	A5481008 - Paloma-2	0/ 444 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	11/ 168 (6.5)	NE (NE, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	1.61 (0.63, 4.16)	0.3189	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Blood alkaline phosphatase increased	Study							0.7483
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	10/ 222 (4.5)	NE (NE, NE)	0.63 (0.29, 1.38)	0.2447	
	A5481027 - Paloma-4	9/ 168 (5.4)	NE (NE, NE)	14/ 171 (8.2)	NE (NE, NE)	0.56 (0.24, 1.30)	0.1746	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Blood bilirubin increased	Study							0.4207
	A5481008 - Paloma-2	4/ 444 (0.9)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	0.34 (0.08, 1.39)	0.1163	
	A5481027 - Paloma-4	11/ 168 (6.5)	NE (NE, NE)	13/ 171 (7.6)	NE (NE, NE)	0.72 (0.32, 1.63)	0.4330	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Blood creatinine increased	Study							0.2476
	A5481008 - Paloma-2	33/ 444 (7.4)	NE (NE, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (NE, NE)	1.64 (0.75, 3.56)	0.2087	
	A5481027 - Paloma-4	10/ 168 (6.0)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	4.14 (0.90, 18.96)	0.0470	
	Disease Site [Stratification]							0.2704
	Visceral	20/ 311 (6.4)	NE (NE, NE)	3/ 207 (1.4)	NE (NE, NE)	3.76 (1.10, 12.78)	0.0233	
	Non-Visceral	23/ 301 (7.6)	NE (NE, NE)	7/ 186 (3.8)	NE (NE, NE)	1.39 (0.59, 3.29)	0.4460	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.1877
	De Novo Metastatic	13/ 182 (7.1)	NE (NE, NE)	7/ 106 (6.6)	NE (NE, NE)	0.90 (0.36, 2.26)	0.8151	
	<= 12 Months	8/ 144 (5.6)	NE (NE, NE)	0/ 98 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	22/ 286 (7.7)	NE (NE, NE)	3/ 189 (1.6)	NE (NE, NE)	4.19 (1.24, 14.20)	0.0129	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.0318
	Prior Hormonal Therapy	26/ 354 (7.3)	NE (NE, NE)	2/ 231 (0.9)	NE (NE, NE)	6.13 (1.44, 26.19)	0.0055	
	No Prior Hormonal Therapy	17/ 258 (6.6)	NE (NE, NE)	8/ 162 (4.9)	NE (NE, NE)	1.06 (0.46, 2.49)	0.8878	
	Age							0.4589
	<65 years	22/ 417 (5.3)	NE (NE, NE)	4/ 288 (1.4)	NE (NE, NE)	2.69 (0.91, 7.90)	0.0620	
	>=65 years	21/ 195 (10.8)	NE (NE, NE)	6/ 105 (5.7)	NE (NE, NE)	1.93 (0.74, 5.05)	0.1722	
	ECOG Performance Status							0.1841
	0	26/ 340 (7.6)	NE (NE, NE)	3/ 183 (1.6)	NE (NE, NE)	3.70 (1.11, 12.35)	0.0232	
	1/2	17/ 272 (6.3)	NE (NE, NE)	7/ 210 (3.3)	NE (NE, NE)	1.31 (0.54, 3.21)	0.5489	
	Bone-only disease at baseline							0.6772
	Yes	13/ 129 (10.1)	NE (NE, NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE, NE)	2.23 (0.50, 9.95)	0.2829	
	No	30/ 483 (6.2)	NE (NE, NE)	8/ 314 (2.5)	NE (NE, NE)	2.00 (0.91, 4.40)	0.0795	
	Number of disease sites							0.9025
	1	15/ 189 (7.9)	NE (NE, NE)	3/ 116 (2.6)	NE (NE, NE)	1.87 (0.54, 6.50)	0.3170	
	2	12/ 152 (7.9)	NE (NE, NE)	2/ 90 (2.2)	NE (NE, NE)	2.93 (0.62, 13.82)	0.1564	
	>=3	16/ 271 (5.9)	NE (NE, NE)	5/ 187 (2.7)	NE (NE, NE)	1.82 (0.66, 4.99)	0.2395	
	Measureable Disease							0.6826
	Yes	30/ 482 (6.2)	NE (NE, NE)	8/ 313 (2.6)	NE (NE, NE)	1.99 (0.90, 4.39)	0.0811	
	No	13/ 130 (10.0)	NE (NE, NE)	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)	2.25 (0.50, 10.06)	0.2777	
	Prior Chemotherapy							0.0181
	Yes	23/ 338 (6.8)	NE (NE, NE)	1/ 238 (0.4)	NE (NE, NE)	12.20 (1.63, 91.23)	0.0020	
	No	20/ 274 (7.3)	NE (NE, NE)	9/ 155 (5.8)	NE (NE, NE)	0.99 (0.45, 2.19)	0.9803	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9515
	Aromatase-Inhibitor	11/ 113 (9.7)	NE (72.0, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (46.8, NE)	4.48 (0.58, 34.96)	0.1170	
	Anti-estrogen	14/ 234 (6.0)	NE (NE, NE)	1/ 164 (0.6)	NE (NE, NE)	7.31 (0.94, 57.11)	0.0285	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (34.3, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Blood lactate dehydrogenase increased	Study							0.9891
	A5481008 - Paloma-2	7/ 444 (1.6)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	11/ 168 (6.5)	NE (NE, NE)	8/ 171 (4.7)	NE (NE, NE)	1.28 (0.52, 3.20)	0.5904	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Blood urea increased	Study							0.9920
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	0.76 (0.23, 2.50)	0.6460	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Electrocardiogram QT prolonged	Study							0.4897
	A5481008 - Paloma-2	7/ 444 (1.6)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.08 (0.28, 4.18)	0.9142	
	A5481027 - Paloma-4	25/ 168 (14.9)	NE (NE, NE)	14/ 171 (8.2)	NE (NE, NE)	1.73 (0.90, 3.33)	0.0982	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Gamma-glutamyltransferase increased	Study							0.6038
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	0.85 (0.26, 2.74)	0.7812	
	A5481027 - Paloma-4	17/ 168 (10.1)	NE (57.6, NE)	12/ 171 (7.0)	NE (NE, NE)	1.33 (0.63, 2.79)	0.4530	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Glycosylated haemoglobin increased	Study							0.9527
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	0.42 (0.16, 1.15)	0.0811	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	0.34 (0.03, 3.72)	0.3518	
	Disease Site [Stratification]							0.3840
	Visceral	6/ 311 (1.9)	NE (NE, NE)	4/ 207 (1.9)	NE (NE, NE)	0.57 (0.16, 2.07)	0.3879	
	Non-Visceral	4/ 301 (1.3)	NE (NE, NE)	5/ 186 (2.7)	NE (NE, NE)	0.29 (0.08, 1.08)	0.0498	
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	3/ 182 (1.6)		4/ 106 (3.8)				
	<= 12 Months	2/ 144 (1.4)		1/ 98 (1.0)				
	> 12 Months	5/ 286 (1.7)		4/ 189 (2.1)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.6013
	Prior Hormonal Therapy	6/ 354 (1.7)	NE (NE, NE)	4/ 231 (1.7)	NE (NE, NE)	0.58 (0.16, 2.14)	0.4114	
	No Prior Hormonal Therapy	4/ 258 (1.6)	NE (NE, NE)	5/ 162 (3.1)	NE (NE, NE)	0.31 (0.08, 1.15)	0.0632	
	Age							0.2074
	<65 years	9/ 417 (2.2)	NE (NE, NE)	6/ 288 (2.1)	NE (NE, NE)	0.54 (0.19, 1.54)	0.2421	
	>=65 years	1/ 195 (0.5)	NE (NE, NE)	3/ 105 (2.9)	NE (NE, NE)	0.11 (0.01, 1.05)	0.0193	
	ECOG Performance Status							0.3818
	0	4/ 340 (1.2)	NE (NE, NE)	5/ 183 (2.7)	NE (NE, NE)	0.27 (0.07, 1.03)	0.0409	
	1/2	6/ 272 (2.2)	NE (NE, NE)	4/ 210 (1.9)	NE (NE, NE)	0.62 (0.17, 2.23)	0.4608	
	Bone-only disease at baseline							0.9889
	Yes	5/ 129 (3.9)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	5/ 483 (1.0)	NE (NE, NE)	9/ 314 (2.9)	NE (NE, NE)	0.24 (0.08, 0.73)	0.0065	
	Number of disease sites							0.2364
	1	5/ 189 (2.6)	NE (NE, NE)	1/ 116 (0.9)	NE (NE, NE)	1.28 (0.15, 11.33)	0.8217	
	2	1/ 152 (0.7)	NE (NE, NE)	2/ 90 (2.2)	NE (NE, NE)	0.21 (0.02, 2.45)	0.1754	
	>=3	4/ 271 (1.5)	NE (NE, NE)	6/ 187 (3.2)	NE (NE, NE)	0.29 (0.08, 1.02)	0.0396	
	Measureable Disease							0.9889
	Yes	5/ 482 (1.0)	NE (NE, NE)	9/ 313 (2.9)	NE (NE, NE)	0.24 (0.08, 0.73)	0.0061	
	No	5/ 130 (3.8)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9670
	Yes	4/ 338 (1.2)	NE (NE, NE)	4/ 238 (1.7)	NE (NE, NE)	0.41 (0.10, 1.69)	0.2038	
	No	6/ 274 (2.2)	NE (NE, NE)	5/ 155 (3.2)	NE (NE, NE)	0.41 (0.13, 1.36)	0.1343	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	5/ 113 (4.4)		0/ 65 (0.0)				
	Anti-estrogen	1/ 234 (0.4)		4/ 164 (2.4)				
	Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Haemoglobin decreased	Study							0.9885
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	19/ 168 (11.3)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	5.61 (1.66, 18.97)	0.0018	
	Disease Site [Stratification]							0.3620
	Visceral	16/ 311 (5.1)	NE (NE, NE)	1/ 207 (0.5)	NE (NE, NE)	12.90 (1.70, 97.85)	0.0015	
	Non-Visceral	12/ 301 (4.0)	NE (NE, NE)	2/ 186 (1.1)	NE (NE, NE)	3.78 (0.83, 17.27)	0.0667	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9756
	De Novo Metastatic	9/ 182 (4.9)	NE (NE, NE)	1/ 106 (0.9)	NE (NE, NE)	5.03 (0.63, 40.11)	0.0906	
	<= 12 Months	8/ 144 (5.6)	NE (NE, NE)	1/ 98 (1.0)	NE (NE, NE)	6.83 (0.85, 55.15)	0.0370	
	> 12 Months	11/ 286 (3.8)	NE (NE, NE)	1/ 189 (0.5)	NE (NE, NE)	6.97 (0.88, 55.37)	0.0345	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.5384
	Prior Hormonal Therapy	15/ 354 (4.2)	NE (NE, NE)	1/ 231 (0.4)	NE (NE, NE)	10.44 (1.36, 80.10)	0.0054	
	No Prior Hormonal Therapy	13/ 258 (5.0)	NE (NE, NE)	2/ 162 (1.2)	NE (NE, NE)	4.45 (0.99, 19.92)	0.0333	
	Age							0.9906
	<65 years	23/ 417 (5.5)	NE (NE, NE)	3/ 288 (1.0)	NE (NE, NE)	5.53 (1.65, 18.52)	0.0019	
	>=65 years	5/ 195 (2.6)	NE (NE, NE)	0/ 105 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.4922
	0	17/ 340 (5.0)	NE (NE, NE)	1/ 183 (0.5)	NE (NE, NE)	11.14 (1.47, 84.56)	0.0036	
	1/2	11/ 272 (4.0)	NE (NE, NE)	2/ 210 (1.0)	NE (NE, NE)	4.37 (0.95, 20.10)	0.0394	
	Bone-only disease at baseline							0.9879
	Yes	5/ 129 (3.9)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	23/ 483 (4.8)	NE (NE, NE)	3/ 314 (1.0)	NE (NE, NE)	5.64 (1.68, 18.93)	0.0017	
	Number of disease sites							0.8788
	1	8/ 189 (4.2)	NE (NE, NE)	0/ 116 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	5/ 152 (3.3)	NE (NE, NE)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	2.57 (0.27, 24.12)	0.3933	
	>=3	15/ 271 (5.5)	NE (NE, NE)	2/ 187 (1.1)	NE (NE, NE)	5.68 (1.29, 25.02)	0.0098	
	Measureable Disease							0.9878
	Yes	23/ 482 (4.8)	NE (NE, NE)	3/ 313 (1.0)	NE (NE, NE)	5.60 (1.67, 18.81)	0.0017	
	No	5/ 130 (3.8)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.8173
	Yes	15/ 338 (4.4)	NE (NE, NE)	2/ 238 (0.8)	NE (NE, NE)	5.80 (1.31, 25.78)	0.0092	
	No	13/ 274 (4.7)	NE (NE, NE)	1/ 155 (0.6)	NE (NE, NE)	7.26 (0.94, 55.91)	0.0264	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							1.0000
	Aromatase-Inhibitor	4/ 113 (3.5)	NE (NE, NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	11/ 234 (4.7)	NE (NE, NE)	1/ 164 (0.6)	NE (NE, NE)	8.92 (1.13, 70.24)	0.0126	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Lymphocyte count decreased	Study							
	A5481008 - Paloma-2	6/ 444 (1.4)		2/ 222 (0.9)				
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)		0/ 171 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Study							0.5033
	A5481008 - Paloma-2	103/ 444 (23.2)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	7.27 (3.38, 15.64)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	110/ 168 (65.5)	0.5 (0.5, 0.7)	19/ 171 (11.1)	NE (NE, NE)	9.64 (5.91, 15.73)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.8785
	Visceral	100/ 311 (32.2)	NE (NE, NE)	13/ 207 (6.3)	NE (NE, NE)	8.57 (4.76, 15.41)	<.0001	
	Non-Visceral	113/ 301 (37.5)	90.3 (61.3, NE)	13/ 186 (7.0)	NE (NE, NE)	9.25 (5.15, 16.64)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.6679
	De Novo Metastatic	55/ 182 (30.2)	NE (85.4, NE)	4/ 106 (3.8)	NE (NE, NE)	12.07 (4.32, 33.71)	<.0001	
	<= 12 Months	53/ 144 (36.8)	NE (NE, NE)	8/ 98 (8.2)	NE (NE, NE)	8.58 (4.02, 18.28)	<.0001	
	> 12 Months	105/ 286 (36.7)	NE (59.1, NE)	14/ 189 (7.4)	NE (NE, NE)	8.20 (4.64, 14.48)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.5002
	Prior Hormonal Therapy	130/ 354 (36.7)	NE (61.3, NE)	18/ 231 (7.8)	NE (NE, NE)	8.54 (5.15, 14.14)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	83/ 258 (32.2)	NE (85.4, NE)	8/ 162 (4.9)	NE (NE, NE)	10.05 (4.82, 20.98)	<.0001	
	Age							0.0505
	<65 years	153/ 417 (36.7)	NE (74.1, NE)	25/ 288 (8.7)	NE (NE, NE)	7.11 (4.63, 10.93)	<.0001	
	>=65 years	60/ 195 (30.8)	NE (61.3, NE)	1/ 105 (1.0)	NE (NE, NE)	51.98 (7.04, 383.58)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.1597
	0	119/ 340 (35.0)	NE (85.4, NE)	16/ 183 (8.7)	NE (NE, NE)	6.40 (3.75, 10.92)	<.0001	
	1/2	94/ 272 (34.6)	NE (59.1, NE)	10/ 210 (4.8)	NE (NE, NE)	13.19 (6.81, 25.57)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.5870
	Yes	51/ 129 (39.5)	NE (39.6, NE)	7/ 79 (8.9)	NE (NE, NE)	8.36 (3.68, 18.98)	<.0001	
	No	162/ 483 (33.5)	NE (85.4, NE)	19/ 314 (6.1)	NE (NE, NE)	9.26 (5.71, 15.00)	<.0001	
	Number of disease sites							0.4513
	1	74/ 189 (39.2)	NE (39.6, NE)	11/ 116 (9.5)	NE (NE, NE)	8.08 (4.21, 15.51)	<.0001	
	2	52/ 152 (34.2)	NE (50.0, NE)	7/ 90 (7.8)	NE (NE, NE)	6.29 (2.80, 14.10)	<.0001	
	>=3	87/ 271 (32.1)	NE (90.3, NE)	8/ 187 (4.3)	NE (NE, NE)	12.55 (6.04, 26.10)	<.0001	
	Measureable Disease							0.5495
	Yes	163/ 482 (33.8)	NE (85.4, NE)	19/ 313 (6.1)	NE (NE, NE)	9.41 (5.81, 15.25)	<.0001	
	No	50/ 130 (38.5)	NE (61.3, NE)	7/ 80 (8.8)	NE (NE, NE)	7.78 (3.42, 17.67)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.2602
	Yes	126/ 338 (37.3)	NE (61.3, NE)	20/ 238 (8.4)	NE (NE, NE)	7.97 (4.93, 12.89)	<.0001	
	No	87/ 274 (31.8)	NE (85.4, NE)	6/ 155 (3.9)	NE (NE, NE)	11.89 (5.14, 27.49)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.3791
	Aromatase-Inhibitor	45/ 113 (39.8)	74.1 (23.5, NE)	5/ 65 (7.7)	NE (NE, NE)	8.48 (3.29, 21.84)	<.0001	
	Anti-estrogen	81/ 234 (34.6)	NE (61.3, NE)	12/ 164 (7.3)	NE (NE, NE)	9.54 (5.14, 17.73)	<.0001	
	Other	2/ 4 (50.0)	NE (0.5, NE)	2/ 6 (33.3)	NE (0.5, NE)	1.67 (0.23, 12.05)	0.6070	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased	Study							0.7988
	A5481008 - Paloma-2	38/ 444 (8.6)	NE (NE, NE)	1/ 222 (0.5)	NE (NE, NE)	16.32 (2.24, 119.01)	0.0002	
	A5481027 - Paloma-4	70/ 168 (41.7)	46.2 (25.1, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	12.50 (5.74, 27.19)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.3884
	Visceral	60/ 311 (19.3)	NE (NE, NE)	6/ 207 (2.9)	NE (NE, NE)	10.84 (4.66, 25.20)	<.0001	
	Non-Visceral	48/ 301 (15.9)	NE (NE, NE)	2/ 186 (1.1)	NE (NE, NE)	19.74 (4.77, 81.80)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9605
	De Novo Metastatic	25/ 182 (13.7)	NE (NE, NE)	4/ 106 (3.8)	NE (NE, NE)	4.73 (1.63, 13.74)	0.0017	
	<= 12 Months	27/ 144 (18.8)	NE (NE, NE)	4/ 98 (4.1)	NE (NE, NE)	7.19 (2.50, 20.67)	<.0001	
	> 12 Months	56/ 286 (19.6)	NE (NE, NE)	0/ 189 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.2376
	Prior Hormonal Therapy	63/ 354 (17.8)	NE (NE, NE)	3/ 231 (1.3)	NE (NE, NE)	20.18 (6.30, 64.60)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	45/ 258 (17.4)	NE (NE, NE)	5/ 162 (3.1)	NE (NE, NE)	8.28 (3.27, 21.01)	<.0001	
	Age							0.4544
	<65 years	77/ 417 (18.5)	NE (NE, NE)	7/ 288 (2.4)	NE (NE, NE)	11.05 (5.08, 24.03)	<.0001	
	>=65 years	31/ 195 (15.9)	NE (NE, NE)	1/ 105 (1.0)	NE (NE, NE)	27.82 (3.68, 210.40)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.5004
	0	50/ 340 (14.7)	NE (NE, NE)	2/ 183 (1.1)	NE (NE, NE)	18.52 (4.48, 76.59)	<.0001	
	1/2	58/ 272 (21.3)	NE (NE, NE)	6/ 210 (2.9)	NE (NE, NE)	11.92 (5.12, 27.78)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9760
	Yes	19/ 129 (14.7)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	89/ 483 (18.4)	NE (NE, NE)	8/ 314 (2.5)	NE (NE, NE)	11.20 (5.41, 23.20)	<.0001	
	Number of disease sites							0.3322
	1	31/ 189 (16.4)	NE (NE, NE)	1/ 116 (0.9)	NE (NE, NE)	26.83 (3.64, 197.65)	<.0001	
	2	31/ 152 (20.4)	NE (NE, NE)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	28.24 (3.81, 209.40)	<.0001	
	>=3	46/ 271 (17.0)	NE (NE, NE)	6/ 187 (3.2)	NE (NE, NE)	7.99 (3.39, 18.80)	<.0001	
	Measureable Disease							0.9759
	Yes	89/ 482 (18.5)	NE (NE, NE)	8/ 313 (2.6)	NE (NE, NE)	11.22 (5.42, 23.22)	<.0001	
	No	19/ 130 (14.6)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.0698
	Yes	69/ 338 (20.4)	NE (NE, NE)	3/ 238 (1.3)	NE (NE, NE)	24.89 (7.81, 79.31)	<.0001	
	No	39/ 274 (14.2)	NE (NE, NE)	5/ 155 (3.2)	NE (NE, NE)	5.73 (2.23, 14.70)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9998
	Aromatase-Inhibitor	20/ 113 (17.7)	NE (77.8, NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	44/ 234 (18.8)	NE (NE, NE)	3/ 164 (1.8)	NE (NE, NE)	16.77 (5.17, 54.38)	<.0001	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Red blood cell count decreased	Study							0.9934
	A5481008 - Paloma-2	3/ 444 (0.7)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	10/ 168 (6.0)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	4.61 (1.01, 21.08)	0.0301	
	Disease Site [Stratification]							
	Visceral	5/ 311 (1.6)		1/ 207 (0.5)				
	Non-Visceral	8/ 301 (2.7)		1/ 186 (0.5)				
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	3/ 182 (1.6)		0/ 106 (0.0)				
	<= 12 Months	2/ 144 (1.4)		1/ 98 (1.0)				
	> 12 Months	8/ 286 (2.8)		1/ 189 (0.5)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							
	Prior Hormonal Therapy	7/ 354 (2.0)		2/ 231 (0.9)				
	No Prior Hormonal Therapy	6/ 258 (2.3)		0/ 162 (0.0)				
	Age							0.9934
	<65 years	11/ 417 (2.6)	NE (NE, NE)	2/ 288 (0.7)	NE (NE, NE)	4.05 (0.89, 18.39)	0.0496	
	>=65 years	2/ 195 (1.0)	NE (NE, NE)	0/ 105 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							
	0	8/ 340 (2.4)		0/ 183 (0.0)				
	1/2	5/ 272 (1.8)		2/ 210 (1.0)				
	Bone-only disease at baseline							0.9908
	Yes	2/ 129 (1.6)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	11/ 483 (2.3)	NE (NE, NE)	2/ 314 (0.6)	NE (NE, NE)	4.66 (1.03, 21.12)	0.0282	
	Number of disease sites							0.4205
	1	3/ 189 (1.6)	NE (NE, NE)	0/ 116 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	1/ 152 (0.7)	NE (NE, NE)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	1.13 (0.07, 18.05)	0.9320	
	>=3	9/ 271 (3.3)	NE (NE, NE)	1/ 187 (0.5)	NE (NE, NE)	7.30 (0.92, 57.91)	0.0280	
	Measureable Disease							0.9908
	Yes	11/ 482 (2.3)	NE (NE, NE)	2/ 313 (0.6)	NE (NE, NE)	4.64 (1.02, 21.05)	0.0287	
	No	2/ 130 (1.5)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							
	Yes	7/ 338 (2.1)		2/ 238 (0.8)				
	No	6/ 274 (2.2)		0/ 155 (0.0)				
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	2/ 113 (1.8)		0/ 65 (0.0)				
	Anti-estrogen	4/ 234 (1.7)		2/ 164 (1.2)				
	Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Weight decreased	Study							0.3634
	A5481008 - Paloma-2	30/ 444 (6.8)	NE (NE, NE)	10/ 222 (4.5)	NE (NE, NE)	1.18 (0.58, 2.43)	0.6489	
	A5481027 - Paloma-4	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	0.53 (0.17, 1.67)	0.2685	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Weight increased	Study							0.6924
	A5481008 - Paloma-2	22/ 444 (5.0)	NE (NE, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (NE, NE)	1.13 (0.50, 2.55)	0.7602	
	A5481027 - Paloma-4	18/ 168 (10.7)	NE (NE, NE)	12/ 171 (7.0)	NE (NE, NE)	1.41 (0.68, 2.93)	0.3571	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Study							0.8338
	A5481008 - Paloma-2	81/ 444 (18.2)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	10.19 (3.73, 27.81)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	106/ 168 (63.1)	0.6 (0.5, 1.7)	15/ 171 (8.8)	NE (NE, NE)	11.38 (6.62, 19.59)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.2178
	Visceral	88/ 311 (28.3)	NE (NE, NE)	12/ 207 (5.8)	NE (NE, NE)	8.35 (4.53, 15.38)	<.0001	
	Non-Visceral	99/ 301 (32.9)	NE (NE, NE)	7/ 186 (3.8)	NE (NE, NE)	15.96 (7.35, 34.69)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.7607
	De Novo Metastatic	43/ 182 (23.6)	NE (NE, NE)	3/ 106 (2.8)	NE (NE, NE)	14.58 (4.47, 47.60)	<.0001	
	<= 12 Months	52/ 144 (36.1)	NE (NE, NE)	5/ 98 (5.1)	NE (NE, NE)	12.81 (5.06, 32.38)	<.0001	
	> 12 Months	92/ 286 (32.2)	NE (NE, NE)	11/ 189 (5.8)	NE (NE, NE)	9.34 (4.95, 17.63)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.7037
	Prior Hormonal Therapy	114/ 354 (32.2)	NE (NE, NE)	11/ 231 (4.8)	NE (NE, NE)	12.24 (6.54, 22.92)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	73/ 258 (28.3)	NE (NE, NE)	8/ 162 (4.9)	NE (NE, NE)	9.68 (4.62, 20.27)	<.0001	
	Age							0.3881
	<65 years	142/ 417 (34.1)	NE (85.4, NE)	17/ 288 (5.9)	NE (NE, NE)	9.68 (5.82, 16.09)	<.0001	
	>=65 years	45/ 195 (23.1)	NE (NE, NE)	2/ 105 (1.9)	NE (NE, NE)	27.00 (6.22, 117.13)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.9578
	0	104/ 340 (30.6)	NE (NE, NE)	9/ 183 (4.9)	NE (NE, NE)	9.89 (4.96, 19.74)	<.0001	
	1/2	83/ 272 (30.5)	NE (NE, NE)	10/ 210 (4.8)	NE (NE, NE)	12.61 (6.49, 24.50)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.8261
	Yes	45/ 129 (34.9)	NE (74.1, NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE, NE)	12.53 (4.41, 35.60)	<.0001	
	No	142/ 483 (29.4)	NE (NE, NE)	15/ 314 (4.8)	NE (NE, NE)	10.76 (6.28, 18.43)	<.0001	
	Number of disease sites							0.7830
	1	65/ 189 (34.4)	NE (74.1, NE)	7/ 116 (6.0)	NE (NE, NE)	11.49 (5.19, 25.40)	<.0001	
	2	44/ 152 (28.9)	NE (NE, NE)	5/ 90 (5.6)	NE (NE, NE)	7.69 (3.00, 19.76)	<.0001	
	>=3	78/ 271 (28.8)	NE (NE, NE)	7/ 187 (3.7)	NE (NE, NE)	13.33 (6.11, 29.08)	<.0001	
	Measureable Disease							0.8103
	Yes	142/ 482 (29.5)	NE (NE, NE)	15/ 313 (4.8)	NE (NE, NE)	10.78 (6.29, 18.46)	<.0001	
	No	45/ 130 (34.6)	NE (74.1, NE)	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)	12.69 (4.46, 36.11)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.5234
	Yes	122/ 338 (36.1)	NE (NE, NE)	15/ 238 (6.3)	NE (NE, NE)	10.02 (5.82, 17.25)	<.0001	
	No	65/ 274 (23.7)	NE (NE, NE)	4/ 155 (2.6)	NE (NE, NE)	15.07 (5.43, 41.80)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.4247
	Aromatase-Inhibitor	31/ 113 (27.4)	NE (74.1, NE)	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	6.97 (2.42, 20.09)	<.0001	
	Anti-estrogen	80/ 234 (34.2)	NE (NE, NE)	7/ 164 (4.3)	NE (NE, NE)	15.27 (6.99, 33.37)	<.0001	
	Other	2/ 4 (50.0)	29.7 (0.5, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (1.4, NE)	1.73 (0.11, 27.89)	0.6949	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Study							0.4199
	A5481008 - Paloma-2	158/ 444 (35.6)	62.4 (46.8, 80.2)	61/ 222 (27.5)	62.4 (47.1, NE)	1.10 (0.81, 1.47)	0.5495	
	A5481027 - Paloma-4	48/ 168 (28.6)	47.1 (35.6, NE)	50/ 171 (29.2)	NE (36.3, NE)	0.88 (0.59, 1.30)	0.5152	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Decreased appetite	Study							0.1506
	A5481008 - Paloma-2	87/ 444 (19.6)	NE (NE, NE)	21/ 222 (9.5)	NE (NE, NE)	1.81 (1.12, 2.92)	0.0136	
	A5481027 - Paloma-4	7/ 168 (4.2)	NE (NE, NE)	8/ 171 (4.7)	NE (NE, NE)	0.82 (0.30, 2.26)	0.6990	
	Disease Site [Stratification]							0.3211
	Visceral	40/ 311 (12.9)	NE (NE, NE)	16/ 207 (7.7)	NE (NE, NE)	1.28 (0.71, 2.30)	0.4176	
	Non-Visceral	54/ 301 (17.9)	NE (NE, NE)	13/ 186 (7.0)	NE (NE, NE)	1.94 (1.05, 3.57)	0.0306	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.5012
	De Novo Metastatic	31/ 182 (17.0)	NE (NE, NE)	10/ 106 (9.4)	NE (NE, NE)	1.61 (0.79, 3.31)	0.1878	
	<= 12 Months	16/ 144 (11.1)	NE (69.5, NE)	7/ 98 (7.1)	NE (NE, NE)	0.94 (0.37, 2.40)	0.8975	
	> 12 Months	47/ 286 (16.4)	NE (NE, NE)	12/ 189 (6.3)	NE (NE, NE)	1.87 (0.99, 3.54)	0.0508	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.4131
	Prior Hormonal Therapy	50/ 354 (14.1)	NE (NE, NE)	18/ 231 (7.8)	NE (NE, NE)	1.30 (0.75, 2.25)	0.3410	
	No Prior Hormonal Therapy	44/ 258 (17.1)	NE (NE, NE)	11/ 162 (6.8)	NE (NE, NE)	2.07 (1.06, 4.03)	0.0297	
	Age							0.0013
	<65 years	38/ 417 (9.1)	NE (NE, NE)	23/ 288 (8.0)	NE (NE, NE)	0.82 (0.48, 1.39)	0.4641	
	>=65 years	56/ 195 (28.7)	NE (NE, NE)	6/ 105 (5.7)	NE (NE, NE)	4.48 (1.91, 10.53)	0.0002	
	ECOG Performance Status							0.5260
	0	47/ 340 (13.8)	NE (NE, NE)	10/ 183 (5.5)	NE (NE, NE)	1.77 (0.89, 3.52)	0.0996	
	1/2	47/ 272 (17.3)	NE (NE, NE)	19/ 210 (9.0)	NE (NE, NE)	1.55 (0.91, 2.66)	0.1061	
	Bone-only disease at baseline							0.2872
	Yes	24/ 129 (18.6)	NE (69.5, NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE, NE)	2.24 (0.76, 6.56)	0.1320	
	No	70/ 483 (14.5)	NE (NE, NE)	25/ 314 (8.0)	NE (NE, NE)	1.44 (0.91, 2.29)	0.1191	
	Number of disease sites							0.5596
	1	32/ 189 (16.9)	NE (NE, NE)	8/ 116 (6.9)	NE (NE, NE)	1.73 (0.79, 3.80)	0.1655	
	2	21/ 152 (13.8)	NE (NE, NE)	4/ 90 (4.4)	NE (NE, NE)	2.04 (0.69, 5.99)	0.1854	
	>=3	41/ 271 (15.1)	NE (NE, NE)	17/ 187 (9.1)	NE (NE, NE)	1.37 (0.78, 2.43)	0.2725	
	Measureable Disease							0.5108
	Yes	70/ 482 (14.5)	NE (NE, NE)	24/ 313 (7.7)	NE (NE, NE)	1.50 (0.94, 2.39)	0.0887	
	No	24/ 130 (18.5)	NE (69.5, NE)	5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)	1.84 (0.69, 4.91)	0.2178	
	Prior Chemotherapy							0.9850
	Yes	46/ 338 (13.6)	NE (NE, NE)	16/ 238 (6.7)	NE (NE, NE)	1.40 (0.79, 2.50)	0.2467	
	No	48/ 274 (17.5)	NE (NE, NE)	13/ 155 (8.4)	NE (NE, NE)	1.78 (0.96, 3.31)	0.0639	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7178
	Aromatase-Inhibitor	26/ 113 (23.0)	NE (NE, NE)	7/ 65 (10.8)	NE (42.6, NE)	1.78 (0.77, 4.11)	0.1725	
	Anti-estrogen	22/ 234 (9.4)	NE (NE, NE)	11/ 164 (6.7)	NE (NE, NE)	0.94 (0.45, 1.98)	0.8795	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (66.9, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Dehydration	Study							0.9998
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	2.67 (0.60, 11.80)	0.1780	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypercalcaemia	Study							0.7765
	A5481008 - Paloma-2	6/ 444 (1.4)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.48 (0.15, 1.58)	0.2176	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	0.36 (0.09, 1.39)	0.1201	
	Disease Site [Stratification]							0.9933
	Visceral	5/ 311 (1.6)	NE (NE, NE)	7/ 207 (3.4)	NE (NE, NE)	0.44 (0.14, 1.42)	0.1586	
	Non-Visceral	4/ 301 (1.3)	NE (NE, NE)	5/ 186 (2.7)	NE (NE, NE)	0.40 (0.11, 1.52)	0.1659	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.6117
	De Novo Metastatic	2/ 182 (1.1)	NE (NE, NE)	5/ 106 (4.7)	NE (NE, NE)	0.19 (0.04, 1.00)	0.0297	
	<= 12 Months	2/ 144 (1.4)	NE (NE, NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE, NE)	0.72 (0.10, 5.24)	0.7455	
	> 12 Months	5/ 286 (1.7)	NE (NE, NE)	5/ 189 (2.6)	NE (NE, NE)	0.63 (0.18, 2.26)	0.4762	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.5572
	Prior Hormonal Therapy	5/ 354 (1.4)	NE (NE, NE)	5/ 231 (2.2)	NE (NE, NE)	0.73 (0.21, 2.57)	0.6214	
	No Prior Hormonal Therapy	4/ 258 (1.6)	NE (NE, NE)	7/ 162 (4.3)	NE (NE, NE)	0.28 (0.08, 0.96)	0.0303	
	Age							0.7511
	<65 years	7/ 417 (1.7)	NE (NE, NE)	9/ 288 (3.1)	NE (NE, NE)	0.45 (0.16, 1.22)	0.1076	
	>=65 years	2/ 195 (1.0)	NE (NE, NE)	3/ 105 (2.9)	NE (NE, NE)	0.34 (0.05, 2.18)	0.2359	
	ECOG Performance Status							0.3894
	0	6/ 340 (1.8)	NE (NE, NE)	5/ 183 (2.7)	NE (NE, NE)	0.71 (0.21, 2.40)	0.5821	
	1/2	3/ 272 (1.1)	NE (NE, NE)	7/ 210 (3.3)	NE (NE, NE)	0.23 (0.06, 0.92)	0.0245	
	Bone-only disease at baseline							0.9886
	Yes	2/ 129 (1.6)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	7/ 483 (1.4)	NE (NE, NE)	12/ 314 (3.8)	NE (NE, NE)	0.33 (0.13, 0.86)	0.0180	
	Number of disease sites							0.5599
	1	2/ 189 (1.1)	NE (NE, NE)	0/ 116 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	2/ 152 (1.3)	NE (NE, NE)	6/ 90 (6.7)	NE (NE, NE)	0.19 (0.04, 0.98)	0.0297	
	>=3	5/ 271 (1.8)	NE (NE, NE)	6/ 187 (3.2)	NE (NE, NE)	0.43 (0.13, 1.45)	0.1619	
	Measureable Disease							0.4749
	Yes	7/ 482 (1.5)	NE (NE, NE)	11/ 313 (3.5)	NE (NE, NE)	0.37 (0.14, 0.97)	0.0366	
	No	2/ 130 (1.5)	NE (NE, NE)	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)	1.08 (0.09, 12.33)	0.9502	
	Prior Chemotherapy							0.8792
	Yes	5/ 338 (1.5)	NE (NE, NE)	7/ 238 (2.9)	NE (NE, NE)	0.50 (0.15, 1.60)	0.2323	
	No	4/ 274 (1.5)	NE (NE, NE)	5/ 155 (3.2)	NE (NE, NE)	0.35 (0.09, 1.33)	0.1089	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	2/ 113 (1.8)		0/ 65 (0.0)				
	Anti-estrogen	3/ 234 (1.3)		5/ 164 (3.0)				
	Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypercholesterolaemia	Study							0.1260
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	0.94 (0.25, 3.53)	0.9294	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	8/ 171 (4.7)	NE (NE, NE)	0.20 (0.04, 0.95)	0.0253	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperglycaemia	Study							0.0141
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	10/ 222 (4.5)	NE (85.6, NE)	0.33 (0.14, 0.81)	0.0116	
	A5481027 - Paloma-4	16/ 168 (9.5)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (NE, NE)	1.35 (0.61, 2.97)	0.4613	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperkalaemia	Study							0.9885
	A5481008 - Paloma-2	16/ 444 (3.6)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	1.77 (0.59, 5.33)	0.3005	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperuricaemia	Study							0.9931
	A5481008 - Paloma-2	3/ 444 (0.7)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	8/ 168 (4.8)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	1.77 (0.53, 5.91)	0.3443	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypoalbuminaemia	Study							0.9908
	A5481008 - Paloma-2	6/ 444 (1.4)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	7/ 168 (4.2)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	1.40 (0.40, 4.81)	0.5961	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypocalcaemia	Study							0.6666
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	0.88 (0.36, 2.16)	0.7839	
	A5481027 - Paloma-4	12/ 168 (7.1)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (NE, NE)	1.09 (0.47, 2.53)	0.8386	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypokalaemia	Study							0.8658
	A5481008 - Paloma-2	28/ 444 (6.3)	NE (NE, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (NE, NE)	1.38 (0.62, 3.03)	0.4257	
	A5481027 - Paloma-4	18/ 168 (10.7)	NE (NE, NE)	11/ 171 (6.4)	NE (NE, NE)	1.37 (0.65, 2.92)	0.4053	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypomagnesaemia	Study							0.7186
	A5481008 - Paloma-2	19/ 444 (4.3)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	1.63 (0.60, 4.37)	0.3313	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.72 (0.05, 11.57)	0.8175	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyponatraemia	Study							
	A5481008 - Paloma-2	6/ 444 (1.4)		2/ 222 (0.9)				
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)		4/ 171 (2.3)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Study							0.9603
	A5481008 - Paloma-2	305/ 444 (68.7)	6.4 (4.8, 8.0)	151/ 222 (68.0)	3.9 (3.0, 6.4)	0.82 (0.68, 1.00)	0.0537	
	A5481027 - Paloma-4	60/ 168 (35.7)	38.4 (27.9, NE)	62/ 171 (36.3)	NE (18.6, NE)	0.80 (0.56, 1.14)	0.2079	
	Disease Site [Stratification]							0.7511
	Visceral	174/ 311 (55.9)	15.8 (9.8, 20.3)	101/ 207 (48.8)	14.0 (9.1, 21.0)	0.81 (0.63, 1.04)	0.0964	
	Non-Visceral	191/ 301 (63.5)	9.5 (6.0, 14.8)	112/ 186 (60.2)	8.0 (4.9, 12.0)	0.83 (0.66, 1.05)	0.1218	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.1540
	De Novo Metastatic	118/ 182 (64.8)	10.2 (6.6, 16.5)	71/ 106 (67.0)	5.4 (3.3, 12.0)	0.68 (0.51, 0.92)	0.0114	
	<= 12 Months	80/ 144 (55.6)	12.0 (5.2, 29.4)	43/ 98 (43.9)	21.0 (7.1, NE)	0.97 (0.66, 1.42)	0.8712	
	> 12 Months	167/ 286 (58.4)	12.6 (8.9, 18.8)	99/ 189 (52.4)	11.0 (6.5, 15.8)	0.83 (0.65, 1.07)	0.1549	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.3243
	Prior Hormonal Therapy	216/ 354 (61.0)	9.5 (6.0, 14.8)	122/ 231 (52.8)	9.1 (5.1, 14.5)	0.88 (0.70, 1.10)	0.2586	
	No Prior Hormonal Therapy	149/ 258 (57.8)	16.1 (10.3, 21.8)	91/ 162 (56.2)	12.0 (7.1, 14.5)	0.74 (0.57, 0.97)	0.0283	
	Age							0.1553
	<65 years	237/ 417 (56.8)	15.7 (10.0, 19.8)	155/ 288 (53.8)	9.9 (5.8, 14.0)	0.75 (0.61, 0.93)	0.0072	
	>=65 years	128/ 195 (65.6)	7.5 (4.6, 12.5)	58/ 105 (55.2)	11.9 (6.4, 14.9)	0.98 (0.71, 1.35)	0.8924	
	ECOG Performance Status							0.7453
	0	208/ 340 (61.2)	10.2 (7.1, 17.0)	105/ 183 (57.4)	8.3 (4.1, 13.0)	0.73 (0.57, 0.93)	0.0099	
	1/2	157/ 272 (57.7)	13.0 (8.8, 21.2)	108/ 210 (51.4)	12.9 (7.6, 14.9)	0.88 (0.69, 1.13)	0.3128	
	Bone-only disease at baseline							0.8979
	Yes	89/ 129 (69.0)	5.5 (2.0, 9.5)	51/ 79 (64.6)	5.1 (3.7, 8.0)	0.80 (0.56, 1.14)	0.2119	
	No	276/ 483 (57.1)	16.1 (10.3, 19.8)	162/ 314 (51.6)	13.0 (9.3, 15.1)	0.82 (0.68, 1.00)	0.0550	
	Number of disease sites							0.3856
	1	122/ 189 (64.6)	7.0 (4.0, 12.0)	72/ 116 (62.1)	5.1 (2.8, 11.0)	0.80 (0.60, 1.08)	0.1466	
	2	86/ 152 (56.6)	17.0 (6.9, 27.5)	52/ 90 (57.8)	10.8 (4.0, 16.9)	0.65 (0.45, 0.94)	0.0210	
	>=3	157/ 271 (57.9)	14.8 (9.1, 19.3)	89/ 187 (47.6)	13.5 (9.1, 26.3)	0.93 (0.72, 1.21)	0.5952	
	Measureable Disease							0.9435
	Yes	274/ 482 (56.8)	16.1 (10.3, 19.9)	161/ 313 (51.4)	13.0 (9.3, 15.1)	0.82 (0.67, 1.00)	0.0478	
	No	91/ 130 (70.0)	5.5 (1.9, 9.5)	52/ 80 (65.0)	5.0 (2.8, 8.0)	0.82 (0.58, 1.16)	0.2607	
	Prior Chemotherapy							0.4848
	Yes	192/ 338 (56.8)	13.9 (9.8, 18.9)	121/ 238 (50.8)	11.0 (7.1, 21.0)	0.82 (0.65, 1.04)	0.0978	
	No	173/ 274 (63.1)	9.6 (6.9, 16.5)	92/ 155 (59.4)	9.3 (5.1, 13.1)	0.81 (0.63, 1.05)	0.1049	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.0418
	Aromatase-Inhibitor	73/ 113 (64.6)	7.6 (4.1, 18.3)	38/ 65 (58.5)	7.3 (3.6, 14.5)	0.82 (0.55, 1.22)	0.3292	
	Anti-estrogen	139/ 234 (59.4)	9.9 (5.5, 17.0)	80/ 164 (48.8)	14.0 (5.8, 46.5)	0.95 (0.71, 1.25)	0.7072	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (0.6, NE)	6/ 6 (100.0)	0.8 (0.1, 5.0)	0.14 (0.02, 1.22)	0.0417	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	Study							0.3854
	A5481008 - Paloma-2	183/ 444 (41.2)	33.2 (25.5, 80.7)	89/ 222 (40.1)	28.8 (18.4, 47.1)	0.84 (0.65, 1.09)	0.1826	
	A5481027 - Paloma-4	19/ 168 (11.3)	NE (NE, NE)	26/ 171 (15.2)	NE (NE, NE)	0.63 (0.35, 1.13)	0.1182	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthritis	Study							0.9645
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	0.81 (0.25, 2.64)	0.7224	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.88 (0.05, 14.13)	0.9283	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Study							0.4760
	A5481008 - Paloma-2	117/ 444 (26.4)	NE (65.5, NE)	52/ 222 (23.4)	82.0 (78.4, NE)	0.91 (0.66, 1.27)	0.5855	
	A5481027 - Paloma-4	16/ 168 (9.5)	NE (NE, NE)	12/ 171 (7.0)	NE (NE, NE)	1.23 (0.58, 2.61)	0.5815	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	Study							0.7092
	A5481008 - Paloma-2	45/ 444 (10.1)	NE (NE, NE)	24/ 222 (10.8)	NE (NE, NE)	0.77 (0.47, 1.26)	0.2965	
	A5481027 - Paloma-4	7/ 168 (4.2)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (NE, NE)	0.65 (0.25, 1.71)	0.3802	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Joint stiffness	Study							0.9899
	A5481008 - Paloma-2	11/ 444 (2.5)	NE (NE, NE)	10/ 222 (4.5)	NE (NE, NE)	0.46 (0.19, 1.09)	0.0696	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Joint swelling	Study							0.9897
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.68 (0.23, 2.05)	0.4907	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Muscle spasms	Study							0.9841
	A5481008 - Paloma-2	46/ 444 (10.4)	NE (NE, NE)	13/ 222 (5.9)	NE (NE, NE)	1.42 (0.76, 2.64)	0.2640	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Muscular weakness	Study							0.9871
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	9/ 222 (4.1)	NE (NE, NE)	0.61 (0.26, 1.41)	0.2384	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal chest pain	Study							0.8795
	A5481008 - Paloma-2	36/ 444 (8.1)	NE (NE, NE)	11/ 222 (5.0)	NE (NE, NE)	1.35 (0.68, 2.66)	0.3857	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	1.24 (0.28, 5.54)	0.7807	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal pain	Study							0.9999
	A5481008 - Paloma-2	15/ 444 (3.4)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	1.24 (0.45, 3.44)	0.6724	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal stiffness	Study							0.7852
	A5481008 - Paloma-2	11/ 444 (2.5)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	0.57 (0.22, 1.47)	0.2372	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.79 (0.05, 12.78)	0.8695	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	Study							0.6678
	A5481008 - Paloma-2	65/ 444 (14.6)	NE (NE, NE)	20/ 222 (9.0)	NE (NE, NE)	1.40 (0.85, 2.31)	0.1893	
	A5481027 - Paloma-4	15/ 168 (8.9)	NE (NE, NE)	8/ 171 (4.7)	NE (NE, NE)	1.52 (0.64, 3.60)	0.3376	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Neck pain	Study							0.9729
	A5481008 - Paloma-2	27/ 444 (6.1)	NE (NE, NE)	12/ 222 (5.4)	NE (NE, NE)	0.92 (0.46, 1.82)	0.8083	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	0.99 (0.20, 4.93)	0.9942	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Osteoarthritis	Study							1.0000
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	1.20 (0.39, 3.69)	0.7468	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in extremity	Study							0.8247
	A5481008 - Paloma-2	97/ 444 (21.8)	NE (73.5, NE)	41/ 222 (18.5)	NE (NE, NE)	0.91 (0.63, 1.32)	0.6231	
	A5481027 - Paloma-4	14/ 168 (8.3)	NE (NE, NE)	12/ 171 (7.0)	NE (NE, NE)	1.07 (0.49, 2.32)	0.8598	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in jaw	Study							1.0000
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (NE, NE)	1.10 (0.43, 2.80)	0.8453	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Study							0.0834
	A5481008 - Paloma-2	30/ 444 (6.8)	NE (NE, NE)	14/ 222 (6.3)	NE (NE, NE)	0.78 (0.41, 1.48)	0.4423	
	A5481027 - Paloma-4	8/ 168 (4.8)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	3.43 (0.72, 16.26)	0.0988	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders	Study							0.4117
	A5481008 - Paloma-2	232/ 444 (52.3)	19.8 (13.7, 24.4)	93/ 222 (41.9)	80.9 (11.1, NE)	1.14 (0.90, 1.46)	0.2706	
	A5481027 - Paloma-4	37/ 168 (22.0)	NE (NE, NE)	25/ 171 (14.6)	NE (NE, NE)	1.43 (0.86, 2.38)	0.1674	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness	Study							0.3143
	A5481008 - Paloma-2	77/ 444 (17.3)	NE (NE, NE)	35/ 222 (15.8)	NE (NE, NE)	0.92 (0.61, 1.37)	0.6707	
	A5481027 - Paloma-4	17/ 168 (10.1)	NE (NE, NE)	11/ 171 (6.4)	NE (NE, NE)	1.39 (0.65, 2.97)	0.3963	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Dysgeusia	Study							0.5302
	A5481008 - Paloma-2	37/ 444 (8.3)	NE (NE, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	2.46 (1.09, 5.52)	0.0245	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	1.01 (0.06, 16.18)	0.9933	
	Disease Site [Stratification]							0.2885
	Visceral	15/ 311 (4.8)	NE (NE, NE)	5/ 207 (2.4)	NE (NE, NE)	1.53 (0.55, 4.25)	0.4118	
	Non-Visceral	23/ 301 (7.6)	NE (NE, NE)	3/ 186 (1.6)	NE (NE, NE)	3.53 (1.06, 11.77)	0.0285	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.5654
	De Novo Metastatic	10/ 182 (5.5)	NE (NE, NE)	2/ 106 (1.9)	NE (NE, NE)	2.44 (0.53, 11.15)	0.2336	
	<= 12 Months	4/ 144 (2.8)	NE (NE, NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE, NE)	1.25 (0.23, 6.98)	0.7962	
	> 12 Months	24/ 286 (8.4)	NE (NE, NE)	4/ 189 (2.1)	NE (NE, NE)	2.74 (0.95, 7.91)	0.0523	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.2543
	Prior Hormonal Therapy	25/ 354 (7.1)	NE (NE, NE)	7/ 231 (3.0)	NE (NE, NE)	1.73 (0.74, 4.03)	0.1975	
	No Prior Hormonal Therapy	13/ 258 (5.0)	NE (NE, NE)	1/ 162 (0.6)	NE (NE, NE)	6.24 (0.82, 47.72)	0.0435	
	Age							0.3492
	<65 years	15/ 417 (3.6)	NE (NE, NE)	5/ 288 (1.7)	NE (NE, NE)	1.55 (0.56, 4.32)	0.3928	
	>=65 years	23/ 195 (11.8)	NE (NE, NE)	3/ 105 (2.9)	NE (NE, NE)	3.30 (0.99, 11.00)	0.0393	
	ECOG Performance Status							0.5616
	0	26/ 340 (7.6)	NE (NE, NE)	4/ 183 (2.2)	NE (NE, NE)	2.75 (0.95, 7.93)	0.0509	
	1/2	12/ 272 (4.4)	NE (NE, NE)	4/ 210 (1.9)	NE (NE, NE)	1.62 (0.52, 5.07)	0.3993	
	Bone-only disease at baseline							0.9621
	Yes	10/ 129 (7.8)	NE (NE, NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE, NE)	2.18 (0.48, 9.97)	0.3023	
	No	28/ 483 (5.8)	NE (NE, NE)	6/ 314 (1.9)	NE (NE, NE)	2.33 (0.96, 5.66)	0.0534	
	Number of disease sites							0.3880
	1	10/ 189 (5.3)	NE (NE, NE)	4/ 116 (3.4)	NE (NE, NE)	1.22 (0.38, 3.92)	0.7345	
	2	14/ 152 (9.2)	NE (NE, NE)	2/ 90 (2.2)	NE (NE, NE)	2.70 (0.61, 11.96)	0.1747	
	>=3	14/ 271 (5.2)	NE (NE, NE)	2/ 187 (1.1)	NE (NE, NE)	3.90 (0.88, 17.20)	0.0529	
	Measureable Disease							0.9633
	Yes	28/ 482 (5.8)	NE (NE, NE)	6/ 313 (1.9)	NE (NE, NE)	2.32 (0.96, 5.63)	0.0553	
	No	10/ 130 (7.7)	NE (NE, NE)	2/ 80 (2.5)	NE (NE, NE)	2.25 (0.49, 10.27)	0.2835	
	Prior Chemotherapy							0.2617
	Yes	18/ 338 (5.3)	NE (NE, NE)	6/ 238 (2.5)	NE (NE, NE)	1.47 (0.58, 3.75)	0.4128	
	No	20/ 274 (7.3)	NE (NE, NE)	2/ 155 (1.3)	NE (NE, NE)	4.74 (1.11, 20.31)	0.0206	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5831
	Aromatase-Inhibitor	13/ 113 (11.5)	NE (NE, NE)	5/ 65 (7.7)	NE (NE, NE)	1.12 (0.40, 3.15)	0.8296	
	Anti-estrogen	11/ 234 (4.7)	NE (NE, NE)	2/ 164 (1.2)	NE (NE, NE)	2.89 (0.63, 13.37)	0.1551	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.0, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	Study							0.0862
	A5481008 - Paloma-2	109/ 444 (24.5)	NE (NE, NE)	62/ 222 (27.9)	80.9 (67.8, NE)	0.76 (0.55, 1.04)	0.0800	
	A5481027 - Paloma-4	13/ 168 (7.7)	NE (NE, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	1.82 (0.72, 4.56)	0.1964	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Hypoaesthesia	Study							0.1088
	A5481008 - Paloma-2	22/ 444 (5.0)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	3.20 (0.96, 10.69)	0.0462	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	5/ 171 (2.9)	NE (NE, NE)	0.73 (0.19, 2.72)	0.6352	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Memory impairment	Study							0.9909
	A5481008 - Paloma-2	11/ 444 (2.5)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.80 (0.28, 2.34)	0.6873	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Neuropathy peripheral	Study							0.9410
	A5481008 - Paloma-2	22/ 444 (5.0)	NE (NE, NE)	9/ 222 (4.1)	NE (NE, NE)	1.02 (0.47, 2.23)	0.9518	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.96 (0.06, 15.35)	0.9765	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Paraesthesia	Study							0.9869
	A5481008 - Paloma-2	25/ 444 (5.6)	NE (NE, NE)	9/ 222 (4.1)	NE (NE, NE)	1.09 (0.51, 2.35)	0.8239	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Peripheral sensory neuropathy	Study							1.0000
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.95 (0.33, 2.71)	0.9282	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Sciatica Study								0.9901
	A5481008 - Paloma-2	11/ 444 (2.5)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.74 (0.25, 2.15)	0.5778	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Syncope	Study							0.8264
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.30 (0.35, 4.76)	0.6914	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.72 (0.04, 12.00)	0.8192	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Taste disorder	Study							0.9900
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	1.17 (0.41, 3.32)	0.7707	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders, PT: Tremor	Study							0.9913
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.19 (0.32, 4.39)	0.7957	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Psychiatric disorders	Study							0.5677
	A5481008 - Paloma-2	146/ 444 (32.9)	NE (77.2, NE)	72/ 222 (32.4)	45.6 (29.7, NE)	0.88 (0.66, 1.17)	0.3646	
	A5481027 - Paloma-4	12/ 168 (7.1)	NE (NE, NE)	16/ 171 (9.4)	NE (NE, NE)	0.62 (0.29, 1.32)	0.2139	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Psychiatric disorders, PT: Anxiety	Study							0.8392
	A5481008 - Paloma-2	45/ 444 (10.1)	NE (NE, NE)	27/ 222 (12.2)	NE (NE, NE)	0.70 (0.43, 1.12)	0.1362	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.79 (0.05, 12.72)	0.8663	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Psychiatric disorders, PT: Depression	Study							0.9838
	A5481008 - Paloma-2	39/ 444 (8.8)	NE (NE, NE)	21/ 222 (9.5)	NE (NE, NE)	0.78 (0.46, 1.33)	0.3628	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Psychiatric disorders, PT: Insomnia	Study							0.4337
	A5481008 - Paloma-2	72/ 444 (16.2)	NE (NE, NE)	30/ 222 (13.5)	NE (NE, NE)	1.01 (0.66, 1.55)	0.9606	
	A5481027 - Paloma-4	10/ 168 (6.0)	NE (NE, NE)	13/ 171 (7.6)	NE (NE, NE)	0.61 (0.27, 1.40)	0.2414	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Renal and urinary disorders	Study							0.7076
	A5481008 - Paloma-2	58/ 444 (13.1)	NE (NE, NE)	23/ 222 (10.4)	NE (NE, NE)	0.97 (0.60, 1.59)	0.9194	
	A5481027 - Paloma-4	9/ 168 (5.4)	NE (NE, NE)	10/ 171 (5.8)	NE (NE, NE)	0.84 (0.34, 2.08)	0.7082	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Dysuria	Study							0.9903
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	1.11 (0.35, 3.48)	0.8615	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Pollakiuria	Study							0.9900
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	1.37 (0.45, 4.19)	0.5842	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Reproductive system and breast disorders	Study							0.5855
	A5481008 - Paloma-2	79/ 444 (17.8)	NE (NE, NE)	29/ 222 (13.1)	NE (NE, NE)	1.12 (0.73, 1.72)	0.6026	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	1.80 (0.33, 9.87)	0.4918	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Reproductive system and breast disorders, PT: Breast pain	Study							0.5718
	A5481008 - Paloma-2	23/ 444 (5.2)	NE (NE, NE)	10/ 222 (4.5)	NE (NE, NE)	0.85 (0.40, 1.80)	0.6758	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	1.80 (0.16, 19.96)	0.6253	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Reproductive system and breast disorders, PT: Vaginal haemorrhage	Study							0.9903
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.66 (0.47, 5.91)	0.4274	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Reproductive system and breast disorders, PT: Vulvovaginal dryness	Study							0.9908
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	2.39 (0.70, 8.18)	0.1508	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Study							0.6922
	A5481008 - Paloma-2	242/ 444 (54.5)	14.9 (11.3, 22.3)	98/ 222 (44.1)	22.1 (11.1, 57.2)	1.18 (0.93, 1.49)	0.1769	
	A5481027 - Paloma-4	40/ 168 (23.8)	NE (NE, NE)	36/ 171 (21.1)	NE (NE, NE)	1.07 (0.68, 1.68)	0.7658	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	Study							0.9656
	A5481008 - Paloma-2	127/ 444 (28.6)	NE (57.1, NE)	48/ 222 (21.6)	NE (48.5, NE)	1.14 (0.81, 1.59)	0.4529	
	A5481027 - Paloma-4	27/ 168 (16.1)	NE (NE, NE)	22/ 171 (12.9)	NE (NE, NE)	1.16 (0.66, 2.04)	0.5989	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dysphonia	Study							0.3334
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	1.83 (0.39, 8.47)	0.4352	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	0.48 (0.04, 5.29)	0.5395	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea	Study							0.5845
	A5481008 - Paloma-2	79/ 444 (17.8)	NE (94.0, NE)	35/ 222 (15.8)	NE (NE, NE)	0.96 (0.64, 1.43)	0.8353	
	A5481027 - Paloma-4	6/ 168 (3.6)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	1.32 (0.37, 4.73)	0.6636	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea exertional	Study							0.9888
	A5481008 - Paloma-2	16/ 444 (3.6)	NE (NE, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (NE, NE)	0.87 (0.37, 2.03)	0.7390	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Epistaxis	Study							0.7152
	A5481008 - Paloma-2	43/ 444 (9.7)	NE (NE, NE)	16/ 222 (7.2)	NE (NE, NE)	1.23 (0.69, 2.19)	0.4802	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	1.66 (0.15, 18.39)	0.6768	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Nasal congestion	Study							0.8676
	A5481008 - Paloma-2	23/ 444 (5.2)	NE (96.2, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (NE, NE)	1.14 (0.51, 2.55)	0.7574	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.85 (0.05, 13.65)	0.9055	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Nasal dryness	Study							0.9997
	A5481008 - Paloma-2	11/ 444 (2.5)	NE (NE, NE)	1/ 222 (0.5)	NE (NE, NE)	5.02 (0.65, 38.96)	0.0861	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain	Study							0.4310
	A5481008 - Paloma-2	49/ 444 (11.0)	NE (NE, NE)	9/ 222 (4.1)	NE (NE, NE)	2.34 (1.15, 4.77)	0.0160	
	A5481027 - Paloma-4	10/ 168 (6.0)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	4.85 (1.06, 22.17)	0.0241	
	Disease Site [Stratification]							0.9703
	Visceral	26/ 311 (8.4)	NE (NE, NE)	5/ 207 (2.4)	NE (NE, NE)	2.70 (1.03, 7.12)	0.0367	
	Non-Visceral	33/ 301 (11.0)	NE (NE, NE)	6/ 186 (3.2)	NE (NE, NE)	2.79 (1.16, 6.71)	0.0170	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.3625
	De Novo Metastatic	17/ 182 (9.3)	NE (NE, NE)	4/ 106 (3.8)	NE (NE, NE)	2.20 (0.74, 6.59)	0.1474	
	<= 12 Months	13/ 144 (9.0)	NE (NE, NE)	4/ 98 (4.1)	NE (NE, NE)	1.62 (0.51, 5.14)	0.4054	
	> 12 Months	29/ 286 (10.1)	NE (NE, NE)	3/ 189 (1.6)	NE (NE, NE)	4.83 (1.46, 15.99)	0.0044	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.7992
	Prior Hormonal Therapy	35/ 354 (9.9)	NE (NE, NE)	7/ 231 (3.0)	NE (NE, NE)	2.62 (1.15, 5.95)	0.0172	
	No Prior Hormonal Therapy	24/ 258 (9.3)	NE (NE, NE)	4/ 162 (2.5)	NE (NE, NE)	2.99 (1.03, 8.69)	0.0348	
	Age							0.3965
	<65 years	45/ 417 (10.8)	NE (NE, NE)	10/ 288 (3.5)	NE (NE, NE)	2.47 (1.24, 4.92)	0.0082	
	>=65 years	14/ 195 (7.2)	NE (NE, NE)	1/ 105 (1.0)	NE (NE, NE)	5.30 (0.70, 40.35)	0.0717	
	ECOG Performance Status							0.4979
	0	37/ 340 (10.9)	NE (NE, NE)	5/ 183 (2.7)	NE (NE, NE)	3.55 (1.38, 9.12)	0.0052	
	1/2	22/ 272 (8.1)	NE (NE, NE)	6/ 210 (2.9)	NE (NE, NE)	2.09 (0.84, 5.20)	0.1046	
	Bone-only disease at baseline							0.1500
	Yes	12/ 129 (9.3)	NE (NE, NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE, NE)	1.16 (0.36, 3.71)	0.8014	
	No	47/ 483 (9.7)	NE (NE, NE)	7/ 314 (2.2)	NE (NE, NE)	3.66 (1.64, 8.13)	0.0007	
	Number of disease sites							0.6730
	1	21/ 189 (11.1)	NE (NE, NE)	5/ 116 (4.3)	NE (NE, NE)	1.96 (0.73, 5.25)	0.1728	
	2	19/ 152 (12.5)	NE (NE, NE)	2/ 90 (2.2)	NE (NE, NE)	5.00 (1.14, 21.93)	0.0187	
	>=3	19/ 271 (7.0)	NE (NE, NE)	4/ 187 (2.1)	NE (NE, NE)	2.53 (0.85, 7.49)	0.0844	
	Measureable Disease							0.1132
	Yes	48/ 482 (10.0)	NE (NE, NE)	7/ 313 (2.2)	NE (NE, NE)	3.75 (1.69, 8.34)	0.0005	
	No	11/ 130 (8.5)	NE (NE, NE)	4/ 80 (5.0)	NE (NE, NE)	1.01 (0.31, 3.25)	0.9926	
	Prior Chemotherapy							0.4506
	Yes	30/ 338 (8.9)	NE (NE, NE)	5/ 238 (2.1)	NE (NE, NE)	3.45 (1.33, 8.97)	0.0069	
	No	29/ 274 (10.6)	NE (NE, NE)	6/ 155 (3.9)	NE (NE, NE)	2.17 (0.90, 5.27)	0.0783	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7442
	Aromatase-Inhibitor	13/ 113 (11.5)	NE (NE, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	6.47 (0.84, 49.90)	0.0400	
	Anti-estrogen	22/ 234 (9.4)	NE (NE, NE)	5/ 164 (3.0)	NE (NE, NE)	2.18 (0.81, 5.85)	0.1134	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 6 (16.7)	15.3 (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pleural effusion	Study							0.8658
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	2.98 (0.68, 13.19)	0.1300	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	3.71 (0.41, 33.28)	0.2096	
	Disease Site [Stratification]							0.7609
	Visceral	13/ 311 (4.2)	NE (NE, NE)	2/ 207 (1.0)	NE (NE, NE)	3.86 (0.86, 17.26)	0.0578	
	Non-Visceral	5/ 301 (1.7)	NE (NE, NE)	1/ 186 (0.5)	NE (NE, NE)	2.04 (0.23, 18.32)	0.5157	
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	5/ 182 (2.7)		1/ 106 (0.9)				
	<= 12 Months	4/ 144 (2.8)		2/ 98 (2.0)				
	> 12 Months	9/ 286 (3.1)		0/ 189 (0.0)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8505
	Prior Hormonal Therapy	11/ 354 (3.1)	NE (NE, NE)	2/ 231 (0.9)	NE (NE, NE)	3.18 (0.69, 14.54)	0.1167	
	No Prior Hormonal Therapy	7/ 258 (2.7)	NE (NE, NE)	1/ 162 (0.6)	NE (NE, NE)	3.59 (0.43, 29.77)	0.2078	
	Age							0.7123
	<65 years	9/ 417 (2.2)	NE (NE, NE)	2/ 288 (0.7)	NE (NE, NE)	2.83 (0.60, 13.28)	0.1683	
	>=65 years	9/ 195 (4.6)	NE (NE, NE)	1/ 105 (1.0)	NE (NE, NE)	4.28 (0.52, 35.12)	0.1446	
	ECOG Performance Status							0.9519
	0	7/ 340 (2.1)	NE (NE, NE)	1/ 183 (0.5)	NE (NE, NE)	3.45 (0.41, 28.93)	0.2264	
	1/2	11/ 272 (4.0)	NE (NE, NE)	2/ 210 (1.0)	NE (NE, NE)	3.39 (0.74, 15.49)	0.0943	
	Bone-only disease at baseline							0.9905
	Yes	1/ 129 (0.8)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	17/ 483 (3.5)	NE (NE, NE)	3/ 314 (1.0)	NE (NE, NE)	3.16 (0.92, 10.89)	0.0551	
	Number of disease sites							0.4227
	1	1/ 189 (0.5)	NE (NE, NE)	0/ 116 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	5/ 152 (3.3)	NE (NE, NE)	2/ 90 (2.2)	NE (NE, NE)	1.26 (0.23, 7.02)	0.7943	
	>=3	12/ 271 (4.4)	NE (NE, NE)	1/ 187 (0.5)	NE (NE, NE)	6.85 (0.88, 53.05)	0.0330	
	Measureable Disease							0.9905
	Yes	17/ 482 (3.5)	NE (NE, NE)	3/ 313 (1.0)	NE (NE, NE)	3.14 (0.91, 10.85)	0.0562	
	No	1/ 130 (0.8)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.4958
	Yes	7/ 338 (2.1)	NE (NE, NE)	2/ 238 (0.8)	NE (NE, NE)	2.19 (0.44, 10.77)	0.3254	
	No	11/ 274 (4.0)	NE (NE, NE)	1/ 155 (0.6)	NE (NE, NE)	5.14 (0.66, 40.24)	0.0830	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	7/ 113 (6.2)		0/ 65 (0.0)				
	Anti-estrogen	4/ 234 (1.7)		2/ 164 (1.2)				
	Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Productive cough	Study							0.9844
	A5481008 - Paloma-2	19/ 444 (4.3)	NE (NE, NE)	10/ 222 (4.5)	NE (NE, NE)	0.70 (0.32, 1.52)	0.3674	
	A5481027 - Paloma-4	9/ 168 (5.4)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pulmonary embolism	Study							0.9907
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.68 (0.23, 2.05)	0.4901	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Rhinitis allergic	Study							0.2430
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.34 (0.37, 4.89)	0.6577	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	0.30 (0.03, 2.95)	0.2771	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Rhinorrhoea	Study							0.9997
	A5481008 - Paloma-2	23/ 444 (5.2)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	2.40 (0.83, 6.95)	0.0966	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Upper-airway cough syndrome	Study							0.9998
	A5481008 - Paloma-2	11/ 444 (2.5)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	2.12 (0.47, 9.64)	0.3181	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Study							0.8617
	A5481008 - Paloma-2	257/ 444 (57.9)	9.3 (7.3, 12.0)	92/ 222 (41.4)	25.7 (11.4, NE)	1.43 (1.12, 1.81)	0.0034	
	A5481027 - Paloma-4	48/ 168 (28.6)	NE (NE, NE)	35/ 171 (20.5)	NE (NE, NE)	1.37 (0.88, 2.12)	0.1572	
	Disease Site [Stratification]							0.2224
	Visceral	153/ 311 (49.2)	12.5 (10.2, 25.6)	59/ 207 (28.5)	NE (32.2, NE)	1.64 (1.21, 2.23)	0.0012	
	Non-Visceral	152/ 301 (50.5)	15.9 (9.8, 32.5)	68/ 186 (36.6)	74.6 (27.0, NE)	1.23 (0.92, 1.64)	0.1641	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.4358
	De Novo Metastatic	89/ 182 (48.9)	18.7 (12.5, NE)	39/ 106 (36.8)	74.6 (15.0, NE)	1.22 (0.84, 1.78)	0.2973	
	<= 12 Months	64/ 144 (44.4)	33.8 (8.5, NE)	24/ 98 (24.5)	NE (25.0, NE)	1.69 (1.05, 2.72)	0.0294	
	> 12 Months	152/ 286 (53.1)	11.1 (7.9, 15.3)	64/ 189 (33.9)	NE (25.7, NE)	1.47 (1.09, 1.97)	0.0105	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.1894
	Prior Hormonal Therapy	183/ 354 (51.7)	11.1 (7.6, 28.0)	71/ 231 (30.7)	NE (NE, NE)	1.61 (1.22, 2.13)	0.0006	
	No Prior Hormonal Therapy	122/ 258 (47.3)	18.7 (12.2, NE)	56/ 162 (34.6)	74.6 (27.0, NE)	1.19 (0.87, 1.64)	0.2781	
	Age							0.3693
	<65 years	190/ 417 (45.6)	25.6 (12.5, NE)	89/ 288 (30.9)	74.6 (74.6, NE)	1.32 (1.02, 1.70)	0.0334	
	>=65 years	115/ 195 (59.0)	7.7 (5.6, 12.7)	38/ 105 (36.2)	NE (17.7, NE)	1.67 (1.15, 2.43)	0.0067	
	ECOG Performance Status							0.1894
	0	184/ 340 (54.1)	10.6 (7.6, 15.2)	61/ 183 (33.3)	74.6 (27.0, NE)	1.60 (1.20, 2.15)	0.0014	
	1/2	121/ 272 (44.5)	31.8 (13.2, NE)	66/ 210 (31.4)	NE (32.2, NE)	1.20 (0.88, 1.63)	0.2428	
	Bone-only disease at baseline							0.1117
	Yes	70/ 129 (54.3)	9.3 (6.7, 32.5)	20/ 79 (25.3)	NE (NE, NE)	1.87 (1.13, 3.10)	0.0131	
	No	235/ 483 (48.7)	15.5 (11.6, 29.8)	107/ 314 (34.1)	74.6 (27.0, NE)	1.31 (1.04, 1.66)	0.0196	
	Number of disease sites							0.2764
	1	100/ 189 (52.9)	9.3 (6.7, 32.5)	35/ 116 (30.2)	NE (NE, NE)	1.64 (1.11, 2.42)	0.0116	
	2	75/ 152 (49.3)	15.5 (10.2, 40.3)	36/ 90 (40.0)	25.7 (10.2, NE)	1.03 (0.69, 1.54)	0.8926	
	>=3	130/ 271 (48.0)	15.9 (11.1, 31.8)	56/ 187 (29.9)	74.6 (32.2, NE)	1.50 (1.09, 2.06)	0.0112	
	Measureable Disease							0.3356
	Yes	235/ 482 (48.8)	15.5 (11.1, 29.8)	104/ 313 (33.2)	74.6 (27.0, NE)	1.36 (1.08, 1.71)	0.0098	
	No	70/ 130 (53.8)	10.3 (7.2, NE)	23/ 80 (28.8)	NE (NE, NE)	1.61 (1.00, 2.60)	0.0475	
	Prior Chemotherapy							0.3032
	Yes	163/ 338 (48.2)	13.2 (10.6, 32.2)	70/ 238 (29.4)	NE (NE, NE)	1.53 (1.15, 2.03)	0.0032	
	No	142/ 274 (51.8)	15.0 (9.2, 27.2)	57/ 155 (36.8)	74.6 (17.7, NE)	1.29 (0.95, 1.76)	0.1024	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.0791
	Aromatase-Inhibitor	69/ 113 (61.1)	7.2 (4.7, 10.6)	29/ 65 (44.6)	16.3 (5.5, NE)	1.42 (0.92, 2.20)	0.1120	
	Anti-estrogen	109/ 234 (46.6)	29.8 (10.8, NE)	40/ 164 (24.4)	NE (NE, NE)	1.77 (1.22, 2.56)	0.0023	
	Other	4/ 4 (100.0)	0.7 (0.0, 1.2)	3/ 6 (50.0)	NE (0.0, NE)	9.26 (0.99, 86.63)	0.0179	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Alopecia	Study							0.7831
	A5481008 - Paloma-2	150/ 444 (33.8)	NE (NE, NE)	36/ 222 (16.2)	NE (NE, NE)	2.01 (1.40, 2.89)	0.0001	
	A5481027 - Paloma-4	20/ 168 (11.9)	NE (NE, NE)	11/ 171 (6.4)	NE (NE, NE)	1.81 (0.87, 3.77)	0.1095	
	Disease Site [Stratification]							0.7139
	Visceral	79/ 311 (25.4)	NE (NE, NE)	24/ 207 (11.6)	NE (NE, NE)	1.89 (1.19, 3.00)	0.0061	
	Non-Visceral	91/ 301 (30.2)	NE (NE, NE)	23/ 186 (12.4)	NE (NE, NE)	2.05 (1.30, 3.25)	0.0017	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.1030
	De Novo Metastatic	47/ 182 (25.8)	NE (NE, NE)	14/ 106 (13.2)	NE (NE, NE)	1.73 (0.95, 3.14)	0.0695	
	<= 12 Months	27/ 144 (18.8)	NE (NE, NE)	12/ 98 (12.2)	NE (NE, NE)	1.11 (0.55, 2.21)	0.7750	
	> 12 Months	96/ 286 (33.6)	NE (44.4, NE)	21/ 189 (11.1)	NE (NE, NE)	2.70 (1.68, 4.34)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8077
	Prior Hormonal Therapy	99/ 354 (28.0)	NE (NE, NE)	27/ 231 (11.7)	NE (NE, NE)	2.07 (1.35, 3.18)	0.0007	
	No Prior Hormonal Therapy	71/ 258 (27.5)	NE (NE, NE)	20/ 162 (12.3)	NE (NE, NE)	1.84 (1.12, 3.04)	0.0146	
	Age							0.6412
	<65 years	103/ 417 (24.7)	NE (NE, NE)	32/ 288 (11.1)	NE (NE, NE)	1.89 (1.27, 2.82)	0.0015	
	>=65 years	67/ 195 (34.4)	NE (44.4, NE)	15/ 105 (14.3)	NE (NE, NE)	2.07 (1.18, 3.64)	0.0100	
	ECOG Performance Status							0.5477
	0	97/ 340 (28.5)	NE (NE, NE)	21/ 183 (11.5)	NE (NE, NE)	2.17 (1.35, 3.49)	0.0011	
	1/2	73/ 272 (26.8)	NE (NE, NE)	26/ 210 (12.4)	NE (NE, NE)	1.79 (1.14, 2.81)	0.0106	
	Bone-only disease at baseline							0.1245
	Yes	42/ 129 (32.6)	NE (NE, NE)	6/ 79 (7.6)	NE (NE, NE)	3.42 (1.44, 8.11)	0.0031	
	No	128/ 483 (26.5)	NE (NE, NE)	41/ 314 (13.1)	NE (NE, NE)	1.75 (1.23, 2.49)	0.0018	
	Number of disease sites							0.9204
	1	60/ 189 (31.7)	NE (NE, NE)	15/ 116 (12.9)	NE (NE, NE)	1.98 (1.12, 3.50)	0.0165	
	2	41/ 152 (27.0)	NE (NE, NE)	12/ 90 (13.3)	NE (NE, NE)	1.81 (0.94, 3.47)	0.0724	
	>=3	69/ 271 (25.5)	NE (NE, NE)	20/ 187 (10.7)	NE (NE, NE)	2.07 (1.25, 3.41)	0.0036	
	Measureable Disease							0.2597
	Yes	129/ 482 (26.8)	NE (NE, NE)	40/ 313 (12.8)	NE (NE, NE)	1.81 (1.27, 2.59)	0.0009	
	No	41/ 130 (31.5)	NE (NE, NE)	7/ 80 (8.8)	NE (NE, NE)	2.80 (1.25, 6.28)	0.0091	
	Prior Chemotherapy							0.5461
	Yes	94/ 338 (27.8)	NE (NE, NE)	27/ 238 (11.3)	NE (NE, NE)	2.06 (1.34, 3.18)	0.0008	
	No	76/ 274 (27.7)	NE (NE, NE)	20/ 155 (12.9)	NE (NE, NE)	1.88 (1.14, 3.08)	0.0112	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9222
	Aromatase-Inhibitor	46/ 113 (40.7)	28.0 (11.8, NE)	10/ 65 (15.4)	NE (NE, NE)	2.65 (1.33, 5.26)	0.0039	
	Anti-estrogen	53/ 234 (22.6)	NE (NE, NE)	15/ 164 (9.1)	NE (NE, NE)	2.05 (1.14, 3.67)	0.0140	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 6 (33.3)	NE (2.8, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Dry skin	Study							0.9813
	A5481008 - Paloma-2	66/ 444 (14.9)	NE (NE, NE)	16/ 222 (7.2)	NE (NE, NE)	1.76 (1.02, 3.05)	0.0404	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.3964
	Visceral	32/ 311 (10.3)	NE (NE, NE)	6/ 207 (2.9)	NE (NE, NE)	2.49 (1.04, 5.99)	0.0348	
	Non-Visceral	37/ 301 (12.3)	NE (93.5, NE)	10/ 186 (5.4)	NE (NE, NE)	1.57 (0.78, 3.18)	0.2005	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.7691
	De Novo Metastatic	19/ 182 (10.4)	NE (93.5, NE)	5/ 106 (4.7)	NE (NE, NE)	1.77 (0.66, 4.75)	0.2524	
	<= 12 Months	13/ 144 (9.0)	NE (88.8, NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE, NE)	2.36 (0.51, 10.82)	0.2559	
	> 12 Months	37/ 286 (12.9)	NE (NE, NE)	9/ 189 (4.8)	NE (NE, NE)	1.84 (0.88, 3.82)	0.0981	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.6913
	Prior Hormonal Therapy	42/ 354 (11.9)	NE (NE, NE)	9/ 231 (3.9)	NE (NE, NE)	2.01 (0.97, 4.16)	0.0539	
	No Prior Hormonal Therapy	27/ 258 (10.5)	NE (93.5, NE)	7/ 162 (4.3)	NE (NE, NE)	1.75 (0.76, 4.04)	0.1822	
	Age							0.4118
	<65 years	39/ 417 (9.4)	NE (NE, NE)	8/ 288 (2.8)	NE (NE, NE)	2.28 (1.06, 4.90)	0.0293	
	>=65 years	30/ 195 (15.4)	NE (93.5, NE)	8/ 105 (7.6)	NE (NE, NE)	1.58 (0.71, 3.51)	0.2560	
	ECOG Performance Status							0.0108
	0	50/ 340 (14.7)	NE (93.5, NE)	5/ 183 (2.7)	NE (NE, NE)	3.73 (1.49, 9.35)	0.0026	
	1/2	19/ 272 (7.0)	NE (NE, NE)	11/ 210 (5.2)	NE (NE, NE)	0.98 (0.46, 2.07)	0.9539	
	Bone-only disease at baseline							0.8601
	Yes	16/ 129 (12.4)	NE (NE, NE)	3/ 79 (3.8)	NE (NE, NE)	1.97 (0.57, 6.76)	0.2743	
	No	53/ 483 (11.0)	NE (NE, NE)	13/ 314 (4.1)	NE (NE, NE)	1.88 (1.02, 3.47)	0.0388	
	Number of disease sites							0.1430
	1	23/ 189 (12.2)	NE (NE, NE)	4/ 116 (3.4)	NE (NE, NE)	2.51 (0.87, 7.25)	0.0794	
	2	16/ 152 (10.5)	NE (NE, NE)	7/ 90 (7.8)	NE (NE, NE)	0.70 (0.28, 1.75)	0.4433	
	>=3	30/ 271 (11.1)	NE (93.5, NE)	5/ 187 (2.7)	NE (NE, NE)	3.16 (1.22, 8.19)	0.0123	
	Measureable Disease							0.3501
	Yes	53/ 482 (11.0)	NE (NE, NE)	11/ 313 (3.5)	NE (NE, NE)	2.23 (1.16, 4.28)	0.0136	
	No	16/ 130 (12.3)	NE (NE, NE)	5/ 80 (6.3)	NE (NE, NE)	1.21 (0.44, 3.30)	0.7141	
	Prior Chemotherapy							0.7275
	Yes	33/ 338 (9.8)	NE (NE, NE)	8/ 238 (3.4)	NE (NE, NE)	1.85 (0.85, 4.03)	0.1181	
	No	36/ 274 (13.1)	NE (NE, NE)	8/ 155 (5.2)	NE (NE, NE)	1.95 (0.90, 4.21)	0.0829	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9283
	Aromatase-Inhibitor	21/ 113 (18.6)	NE (NE, NE)	4/ 65 (6.2)	NE (NE, NE)	2.60 (0.89, 7.58)	0.0703	
	Anti-estrogen	19/ 234 (8.1)	NE (88.8, NE)	4/ 164 (2.4)	NE (NE, NE)	1.72 (0.57, 5.16)	0.3278	
	Other	2/ 4 (50.0)	NE (0.7, NE)	1/ 6 (16.7)	NE (0.0, NE)	2.93 (0.26, 32.44)	0.3581	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Erythema	Study							0.7282
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	10/ 222 (4.5)	NE (NE, NE)	0.53 (0.23, 1.21)	0.1257	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.80 (0.05, 13.05)	0.8777	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Hyperhidrosis	Study							0.9927
	A5481008 - Paloma-2	13/ 444 (2.9)	NE (NE, NE)	1/ 222 (0.5)	NE (NE, NE)	5.72 (0.75, 43.77)	0.0575	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							
	Visceral	7/ 311 (2.3)		0/ 207 (0.0)				
	Non-Visceral	7/ 301 (2.3)		1/ 186 (0.5)				
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	3/ 182 (1.6)		0/ 106 (0.0)				
	<= 12 Months	3/ 144 (2.1)		1/ 98 (1.0)				
	> 12 Months	8/ 286 (2.8)		0/ 189 (0.0)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9920
	Prior Hormonal Therapy	10/ 354 (2.8)	NE (NE, NE)	1/ 231 (0.4)	NE (NE, NE)	4.77 (0.60, 37.68)	0.1030	
	No Prior Hormonal Therapy	4/ 258 (1.6)	NE (NE, NE)	0/ 162 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Age							0.9931
	<65 years	9/ 417 (2.2)	NE (NE, NE)	1/ 288 (0.3)	NE (NE, NE)	4.75 (0.60, 37.82)	0.1046	
	>=65 years	5/ 195 (2.6)	NE (NE, NE)	0/ 105 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							
	0	7/ 340 (2.1)		1/ 183 (0.5)				
	1/2	7/ 272 (2.6)		0/ 210 (0.0)				
	Bone-only disease at baseline							0.9922
	Yes	4/ 129 (3.1)	NE (NE, NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE, NE)	1.57 (0.17, 14.12)	0.6848	
	No	10/ 483 (2.1)	NE (NE, NE)	0/ 314 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Number of disease sites							
	1	5/ 189 (2.6)		1/ 116 (0.9)				
	2	4/ 152 (2.6)		0/ 90 (0.0)				
	>=3	5/ 271 (1.8)		0/ 187 (0.0)				
	Measureable Disease							0.9922
	Yes	10/ 482 (2.1)	NE (NE, NE)	0/ 313 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	4/ 130 (3.1)	NE (NE, NE)	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)	1.63 (0.18, 14.66)	0.6591	
	Prior Chemotherapy							
	Yes	9/ 338 (2.7)		0/ 238 (0.0)				
	No	5/ 274 (1.8)		1/ 155 (0.6)				
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	4/ 113 (3.5)		0/ 65 (0.0)				
	Anti-estrogen	6/ 234 (2.6)		1/ 164 (0.6)				
	Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Nail disorder	Study							0.9998
	A5481008 - Paloma-2	15/ 444 (3.4)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	2.14 (0.62, 7.39)	0.2186	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Night sweats	Study							0.8939
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	1.61 (0.53, 4.89)	0.3978	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	1.76 (0.16, 19.56)	0.6401	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	Study							0.9973
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Pruritus	Study							0.2464
	A5481008 - Paloma-2	49/ 444 (11.0)	NE (NE, NE)	11/ 222 (5.0)	NE (NE, NE)	1.93 (1.00, 3.71)	0.0463	
	A5481027 - Paloma-4	7/ 168 (4.2)	NE (NE, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	0.95 (0.33, 2.71)	0.9209	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Rash	Study							0.6971
	A5481008 - Paloma-2	76/ 444 (17.1)	NE (NE, NE)	24/ 222 (10.8)	NE (NE, NE)	1.40 (0.88, 2.22)	0.1496	
	A5481027 - Paloma-4	11/ 168 (6.5)	NE (NE, NE)	9/ 171 (5.3)	NE (NE, NE)	1.18 (0.49, 2.86)	0.7060	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Rash maculo-papular	Study							0.9130
	A5481008 - Paloma-2	11/ 444 (2.5)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.33 (0.36, 4.83)	0.6690	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	1.15 (0.26, 5.15)	0.8584	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Skin lesion	Study							0.9999
	A5481008 - Paloma-2	13/ 444 (2.9)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	1.27 (0.41, 3.91)	0.6796	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Vascular disorders	Study							0.8249
	A5481008 - Paloma-2	155/ 444 (34.9)	87.1 (39.6, NE)	92/ 222 (41.4)	38.7 (18.8, 80.9)	0.67 (0.52, 0.87)	0.0025	
	A5481027 - Paloma-4	11/ 168 (6.5)	NE (NE, NE)	14/ 171 (8.2)	NE (55.1, NE)	0.67 (0.30, 1.49)	0.3232	
	Disease Site [Stratification]							0.3202
	Visceral	69/ 311 (22.2)	NE (87.1, NE)	51/ 207 (24.6)	NE (55.1, NE)	0.58 (0.40, 0.83)	0.0032	
	Non-Visceral	97/ 301 (32.2)	NE (49.8, NE)	55/ 186 (29.6)	80.4 (80.4, NE)	0.77 (0.55, 1.08)	0.1309	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.1194
	De Novo Metastatic	54/ 182 (29.7)	NE (NE, NE)	42/ 106 (39.6)	80.4 (14.9, NE)	0.55 (0.36, 0.82)	0.0031	
	<= 12 Months	30/ 144 (20.8)	NE (NE, NE)	15/ 98 (15.3)	NE (28.1, NE)	0.90 (0.48, 1.69)	0.7565	
	> 12 Months	82/ 286 (28.7)	NE (66.2, NE)	49/ 189 (25.9)	80.9 (55.1, 80.9)	0.71 (0.50, 1.02)	0.0649	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.2563
	Prior Hormonal Therapy	94/ 354 (26.6)	NE (66.2, NE)	54/ 231 (23.4)	80.9 (55.1, 80.9)	0.74 (0.53, 1.04)	0.0814	
	No Prior Hormonal Therapy	72/ 258 (27.9)	NE (NE, NE)	52/ 162 (32.1)	80.4 (80.4, NE)	0.60 (0.42, 0.86)	0.0052	
	Age							0.5296
	<65 years	97/ 417 (23.3)	NE (NE, NE)	70/ 288 (24.3)	80.9 (NE, NE)	0.63 (0.46, 0.87)	0.0040	
	>=65 years	69/ 195 (35.4)	51.2 (37.1, NE)	36/ 105 (34.3)	55.1 (38.7, NE)	0.73 (0.49, 1.10)	0.1289	
	ECOG Performance Status							0.1906
	0	97/ 340 (28.5)	NE (NE, NE)	46/ 183 (25.1)	80.9 (NE, NE)	0.72 (0.51, 1.03)	0.0704	
	1/2	69/ 272 (25.4)	NE (66.2, NE)	60/ 210 (28.6)	80.4 (38.7, NE)	0.61 (0.43, 0.87)	0.0052	
	Bone-only disease at baseline							0.2048
	Yes	43/ 129 (33.3)	NE (66.2, NE)	20/ 79 (25.3)	NE (NE, NE)	0.88 (0.51, 1.51)	0.6425	
	No	123/ 483 (25.5)	NE (87.1, NE)	86/ 314 (27.4)	80.4 (55.1, NE)	0.61 (0.46, 0.81)	0.0006	
	Number of disease sites							0.0436
	1	58/ 189 (30.7)	66.2 (49.8, NE)	26/ 116 (22.4)	80.9 (NE, NE)	1.05 (0.66, 1.68)	0.8301	
	2	42/ 152 (27.6)	NE (87.1, NE)	33/ 90 (36.7)	55.1 (22.2, 55.1)	0.42 (0.26, 0.68)	0.0002	
	>=3	66/ 271 (24.4)	NE (NE, NE)	47/ 187 (25.1)	80.4 (80.4, NE)	0.65 (0.45, 0.96)	0.0275	
	Measureable Disease							0.2667
	Yes	121/ 482 (25.1)	NE (87.1, NE)	84/ 313 (26.8)	80.4 (55.1, NE)	0.62 (0.46, 0.82)	0.0007	
	No	45/ 130 (34.6)	NE (32.7, NE)	22/ 80 (27.5)	NE (NE, NE)	0.85 (0.51, 1.43)	0.5408	
	Prior Chemotherapy							0.0820
	Yes	82/ 338 (24.3)	NE (66.2, NE)	49/ 238 (20.6)	NE (55.1, NE)	0.75 (0.52, 1.08)	0.1230	
	No	84/ 274 (30.7)	NE (NE, NE)	57/ 155 (36.8)	80.4 (38.7, NE)	0.60 (0.43, 0.84)	0.0030	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8713
	Aromatase-Inhibitor	39/ 113 (34.5)	66.2 (26.1, 87.1)	18/ 65 (27.7)	80.9 (55.1, 80.9)	0.93 (0.53, 1.63)	0.7966	
	Anti-estrogen	54/ 234 (23.1)	NE (NE, NE)	35/ 164 (21.3)	NE (NE, NE)	0.66 (0.43, 1.03)	0.0650	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (2.8, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Vascular disorders, PT: Hot flush	Study							0.5892
	A5481008 - Paloma-2	100/ 444 (22.5)	NE (NE, NE)	69/ 222 (31.1)	NE (NE, NE)	0.62 (0.46, 0.85)	0.0024	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	1.01 (0.20, 5.00)	0.9904	
	Disease Site [Stratification]							0.0499
	Visceral	36/ 311 (11.6)	NE (NE, NE)	36/ 207 (17.4)	NE (NE, NE)	0.43 (0.27, 0.69)	0.0003	
	Non-Visceral	67/ 301 (22.3)	NE (NE, NE)	36/ 186 (19.4)	NE (NE, NE)	0.85 (0.56, 1.27)	0.4170	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.1819
	De Novo Metastatic	36/ 182 (19.8)	NE (NE, NE)	31/ 106 (29.2)	NE (NE, NE)	0.53 (0.33, 0.86)	0.0084	
	<= 12 Months	18/ 144 (12.5)	NE (NE, NE)	8/ 98 (8.2)	NE (NE, NE)	1.07 (0.46, 2.47)	0.8699	
	> 12 Months	49/ 286 (17.1)	NE (NE, NE)	33/ 189 (17.5)	NE (NE, NE)	0.63 (0.40, 0.99)	0.0417	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.3929
	Prior Hormonal Therapy	56/ 354 (15.8)	NE (NE, NE)	35/ 231 (15.2)	NE (NE, NE)	0.70 (0.46, 1.07)	0.0999	
	No Prior Hormonal Therapy	47/ 258 (18.2)	NE (NE, NE)	37/ 162 (22.8)	NE (NE, NE)	0.57 (0.37, 0.88)	0.0107	
	Age							0.8016
	<65 years	62/ 417 (14.9)	NE (NE, NE)	46/ 288 (16.0)	NE (NE, NE)	0.65 (0.44, 0.96)	0.0271	
	>=65 years	41/ 195 (21.0)	NE (NE, NE)	26/ 105 (24.8)	NE (NE, NE)	0.61 (0.37, 0.99)	0.0449	
	ECOG Performance Status							0.3131
	0	69/ 340 (20.3)	NE (NE, NE)	37/ 183 (20.2)	NE (NE, NE)	0.64 (0.43, 0.95)	0.0263	
	1/2	34/ 272 (12.5)	NE (NE, NE)	35/ 210 (16.7)	NE (NE, NE)	0.57 (0.35, 0.92)	0.0187	
	Bone-only disease at baseline							0.1655
	Yes	30/ 129 (23.3)	NE (NE, NE)	14/ 79 (17.7)	NE (NE, NE)	0.90 (0.48, 1.70)	0.7502	
	No	73/ 483 (15.1)	NE (NE, NE)	58/ 314 (18.5)	NE (NE, NE)	0.56 (0.40, 0.80)	0.0010	
	Number of disease sites							0.0269
	1	41/ 189 (21.7)	NE (NE, NE)	16/ 116 (13.8)	NE (NE, NE)	1.17 (0.66, 2.09)	0.5859	
	2	25/ 152 (16.4)	NE (NE, NE)	24/ 90 (26.7)	NE (38.7, NE)	0.36 (0.21, 0.65)	0.0003	
	>=3	37/ 271 (13.7)	NE (NE, NE)	32/ 187 (17.1)	NE (NE, NE)	0.56 (0.35, 0.91)	0.0174	
	Measureable Disease							0.2819
	Yes	72/ 482 (14.9)	NE (NE, NE)	56/ 313 (17.9)	NE (NE, NE)	0.57 (0.40, 0.81)	0.0017	
	No	31/ 130 (23.8)	NE (NE, NE)	16/ 80 (20.0)	NE (NE, NE)	0.83 (0.45, 1.52)	0.5531	
	Prior Chemotherapy							0.1449
	Yes	47/ 338 (13.9)	NE (NE, NE)	29/ 238 (12.2)	NE (NE, NE)	0.71 (0.45, 1.14)	0.1589	
	No	56/ 274 (20.4)	NE (NE, NE)	43/ 155 (27.7)	NE (NE, NE)	0.58 (0.39, 0.87)	0.0070	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9663
	Aromatase-Inhibitor	22/ 113 (19.5)	NE (NE, NE)	12/ 65 (18.5)	NE (NE, NE)	0.75 (0.37, 1.53)	0.4317	
	Anti-estrogen	34/ 234 (14.5)	NE (NE, NE)	21/ 164 (12.8)	NE (NE, NE)	0.72 (0.42, 1.25)	0.2465	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Study							0.4921
	A5481008 - Paloma-2	43/ 444 (9.7)	NE (NE, NE)	24/ 222 (10.8)	NE (83.2, NE)	0.68 (0.41, 1.12)	0.1282	
	A5481027 - Paloma-4	7/ 168 (4.2)	NE (NE, NE)	6/ 171 (3.5)	NE (NE, NE)	1.01 (0.34, 3.01)	0.9916	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Vascular disorders, PT: Lymphoedema	Study							0.9899
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.92 (0.32, 2.63)	0.8786	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Study							0.9996
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Cardiac disorders	Study							0.9894
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (80.2, NE)	2.95 (0.68, 12.82)	0.1311	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders	Study							0.9998
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	2.18 (0.64, 7.46)	0.2038	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions	Study							0.7862
	A5481008 - Paloma-2	20/ 444 (4.5)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	2.49 (0.74, 8.45)	0.1294	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	3.85 (0.43, 34.50)	0.1946	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations	Study							0.6988
	A5481008 - Paloma-2	32/ 444 (7.2)	NE (NE, NE)	12/ 222 (5.4)	NE (78.9, NE)	0.90 (0.46, 1.77)	0.7705	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	5/ 171 (2.9)	NE (NE, NE)	0.78 (0.21, 2.92)	0.7149	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Study							0.8343
	A5481008 - Paloma-2	15/ 444 (3.4)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	1.29 (0.42, 3.91)	0.6548	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	1.65 (0.30, 9.05)	0.5611	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Study							0.9890
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	5/ 222 (2.3)	NE (NE, NE)	0.76 (0.26, 2.24)	0.6174	
	A5481027 - Paloma-4	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders	Study							0.9591
	A5481008 - Paloma-2	13/ 444 (2.9)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (NE, NE)	0.74 (0.28, 1.98)	0.5528	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	0.82 (0.05, 13.37)	0.8918	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Study							0.0997
	A5481008 - Paloma-2	13/ 444 (2.9)	NE (NE, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (NE, NE)	0.66 (0.27, 1.60)	0.3515	
	A5481027 - Paloma-4	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	5.06 (0.59, 43.27)	0.0996	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Study							0.9210
	A5481008 - Paloma-2	280/ 444 (63.1)	6.4 (2.8, 10.2)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	28.53 (13.47, 60.40)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	71/ 168 (42.3)	41.6 (23.3, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	29.38 (9.25, 93.29)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.5425
	Visceral	171/ 311 (55.0)	13.7 (4.6, 23.0)	6/ 207 (2.9)	NE (NE, NE)	23.93 (10.59, 54.08)	<.0001	
	Non-Visceral	180/ 301 (59.8)	10.0 (6.4, 18.3)	4/ 186 (2.2)	NE (NE, NE)	36.02 (13.36, 97.07)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.7295
	De Novo Metastatic	112/ 182 (61.5)	9.7 (3.0, 18.4)	2/ 106 (1.9)	NE (NE, NE)	45.00 (11.11, 182.35)	<.0001	
	<= 12 Months	75/ 144 (52.1)	10.2 (1.9, NE)	3/ 98 (3.1)	NE (NE, NE)	20.90 (6.57, 66.43)	<.0001	
	> 12 Months	164/ 286 (57.3)	13.8 (6.3, 23.1)	5/ 189 (2.6)	NE (NE, NE)	27.21 (11.16, 66.35)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.3595
	Prior Hormonal Therapy	195/ 354 (55.1)	11.1 (4.9, 25.0)	7/ 231 (3.0)	NE (NE, NE)	22.41 (10.53, 47.70)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	156/ 258 (60.5)	11.1 (5.5, 18.0)	3/ 162 (1.9)	NE (NE, NE)	44.06 (14.06, 138.14)	<.0001	
	Age							0.9827
	<65 years	228/ 417 (54.7)	13.8 (5.6, 23.4)	7/ 288 (2.4)	NE (NE, NE)	28.55 (13.45, 60.61)	<.0001	
	>=65 years	123/ 195 (63.1)	10.0 (3.8, 16.6)	3/ 105 (2.9)	NE (NE, NE)	29.31 (9.30, 92.40)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.3274
	0	190/ 340 (55.9)	14.6 (6.5, 25.0)	3/ 183 (1.6)	NE (NE, NE)	44.43 (14.18, 139.19)	<.0001	
	1/2	161/ 272 (59.2)	9.7 (3.7, 17.7)	7/ 210 (3.3)	NE (NE, NE)	23.03 (10.80, 49.13)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.4697
	Yes	75/ 129 (58.1)	14.6 (4.9, 30.8)	1/ 79 (1.3)	NE (NE, NE)	52.77 (7.33, 379.99)	<.0001	
	No	276/ 483 (57.1)	10.0 (5.6, 16.8)	9/ 314 (2.9)	NE (NE, NE)	26.04 (13.40, 50.63)	<.0001	
	Number of disease sites							0.2339
	1	101/ 189 (53.4)	20.3 (7.4, 36.4)	1/ 116 (0.9)	NE (NE, NE)	74.22 (10.35, 532.30)	<.0001	
	2	97/ 152 (63.8)	6.7 (1.9, 13.8)	5/ 90 (5.6)	NE (NE, NE)	15.67 (6.35, 38.68)	<.0001	
	>=3	153/ 271 (56.5)	9.2 (3.0, 23.1)	4/ 187 (2.1)	NE (NE, NE)	34.44 (12.75, 93.01)	<.0001	
	Measureable Disease							0.4236
	Yes	273/ 482 (56.6)	11.1 (6.3, 18.0)	9/ 313 (2.9)	NE (NE, NE)	25.55 (13.14, 49.67)	<.0001	
	No	78/ 130 (60.0)	14.3 (3.8, 25.0)	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)	57.39 (7.97, 413.07)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.1988
	Yes	187/ 338 (55.3)	11.1 (4.6, 23.0)	8/ 238 (3.4)	NE (NE, NE)	20.65 (10.16, 41.97)	<.0001	
	No	164/ 274 (59.9)	11.1 (6.5, 21.4)	2/ 155 (1.3)	NE (NE, NE)	61.61 (15.27, 248.56)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7945
	Aromatase-Inhibitor	61/ 113 (54.0)	18.3 (6.4, 36.0)	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	41.60 (5.76, 300.27)	<.0001	
	Anti-estrogen	130/ 234 (55.6)	7.3 (1.9, 23.0)	6/ 164 (3.7)	NE (NE, NE)	18.78 (8.26, 42.71)	<.0001	
	Other	3/ 4 (75.0)	18.7 (0.6, 36.4)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Study							0.6396
	A5481008 - Paloma-2	31/ 444 (7.0)	NE (NE, NE)	4/ 222 (1.8)	NE (NE, NE)	3.09 (1.09, 8.79)	0.0256	
	A5481027 - Paloma-4	7/ 168 (4.2)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	2.01 (0.52, 7.81)	0.3056	
	Disease Site [Stratification]							0.1687
	Visceral	15/ 311 (4.8)	NE (NE, NE)	5/ 207 (2.4)	NE (NE, NE)	1.52 (0.54, 4.22)	0.4221	
	Non-Visceral	23/ 301 (7.6)	NE (NE, NE)	2/ 186 (1.1)	NE (NE, NE)	5.54 (1.29, 23.81)	0.0100	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.1507
	De Novo Metastatic	19/ 182 (10.4)	NE (NE, NE)	1/ 106 (0.9)	NE (NE, NE)	10.46 (1.39, 78.46)	0.0046	
	<= 12 Months	5/ 144 (3.5)	NE (NE, NE)	3/ 98 (3.1)	NE (NE, NE)	0.81 (0.19, 3.47)	0.7724	
	> 12 Months	14/ 286 (4.9)	NE (NE, NE)	3/ 189 (1.6)	NE (NE, NE)	2.21 (0.61, 7.92)	0.2144	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.1540
	Prior Hormonal Therapy	16/ 354 (4.5)	NE (NE, NE)	5/ 231 (2.2)	NE (NE, NE)	1.40 (0.50, 3.92)	0.5208	
	No Prior Hormonal Therapy	22/ 258 (8.5)	NE (NE, NE)	2/ 162 (1.2)	NE (NE, NE)	6.12 (1.43, 26.21)	0.0056	
	Age							0.5380
	<65 years	21/ 417 (5.0)	NE (NE, NE)	5/ 288 (1.7)	NE (NE, NE)	2.19 (0.82, 5.90)	0.1110	
	>=65 years	17/ 195 (8.7)	NE (NE, NE)	2/ 105 (1.9)	NE (NE, NE)	4.61 (1.02, 20.89)	0.0327	
	ECOG Performance Status							0.8239
	0	15/ 340 (4.4)	NE (NE, NE)	2/ 183 (1.1)	NE (NE, NE)	3.41 (0.76, 15.26)	0.0902	
	1/2	23/ 272 (8.5)	NE (NE, NE)	5/ 210 (2.4)	NE (NE, NE)	2.67 (1.00, 7.08)	0.0409	
	Bone-only disease at baseline							0.8127
	Yes	8/ 129 (6.2)	NE (NE, NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE, NE)	2.88 (0.34, 24.48)	0.3129	
	No	30/ 483 (6.2)	NE (NE, NE)	6/ 314 (1.9)	NE (NE, NE)	2.63 (1.08, 6.36)	0.0265	
	Number of disease sites							0.1887
	1	8/ 189 (4.2)	NE (NE, NE)	1/ 116 (0.9)	NE (NE, NE)	3.17 (0.38, 26.33)	0.2607	
	2	10/ 152 (6.6)	NE (NE, NE)	4/ 90 (4.4)	NE (NE, NE)	0.99 (0.30, 3.30)	0.9925	
	>=3	20/ 271 (7.4)	NE (NE, NE)	2/ 187 (1.1)	NE (NE, NE)	5.85 (1.36, 25.18)	0.0074	
	Measureable Disease							0.6194
	Yes	28/ 482 (5.8)	NE (NE, NE)	6/ 313 (1.9)	NE (NE, NE)	2.42 (0.99, 5.90)	0.0448	
	No	10/ 130 (7.7)	NE (NE, NE)	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)	4.15 (0.51, 33.90)	0.1524	
	Prior Chemotherapy							0.1104
	Yes	17/ 338 (5.0)	NE (NE, NE)	6/ 238 (2.5)	NE (NE, NE)	1.40 (0.54, 3.66)	0.4848	
	No	21/ 274 (7.7)	NE (NE, NE)	1/ 155 (0.6)	NE (NE, NE)	10.54 (1.41, 78.85)	0.0045	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9999
	Aromatase-Inhibitor	8/ 113 (7.1)	NE (NE, NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	8/ 234 (3.4)	NE (NE, NE)	5/ 164 (3.0)	NE (NE, NE)	0.83 (0.26, 2.68)	0.7557	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2] p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Febrile neutropenia	Study						1.0000
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia	Study							0.9997
	A5481008 - Paloma-2	75/ 444 (16.9)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	18/ 168 (10.7)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Study							0.9688
	A5481008 - Paloma-2	261/ 444 (58.8)	9.2 (4.6, 14.3)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	90.07 (22.42, 361.90)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	63/ 168 (37.5)	NE (30.8, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease Site [Stratification]							0.9899
	Visceral	158/ 311 (50.8)	16.8 (6.4, 33.2)	1/ 207 (0.5)	NE (NE, NE)	128.63 (18.04, 917.07)	<.0001	
	Non-Visceral	166/ 301 (55.1)	14.6 (8.3, 24.0)	1/ 186 (0.5)	NE (NE, NE)	127.67 (17.87, 912.15)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9989
	De Novo Metastatic	105/ 182 (57.7)	13.8 (6.5, 23.1)	0/ 106 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	69/ 144 (47.9)	23.0 (4.6, NE)	0/ 98 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	150/ 286 (52.4)	18.3 (10.0, 30.8)	2/ 189 (1.1)	NE (NE, NE)	59.87 (14.82, 241.87)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9666
	Prior Hormonal Therapy	181/ 354 (51.1)	16.5 (7.3, 35.0)	2/ 231 (0.9)	NE (NE, NE)	70.44 (17.47, 284.00)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	143/ 258 (55.4)	16.6 (8.3, 23.1)	0/ 162 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Age							0.9735
	<65 years	212/ 417 (50.8)	20.3 (7.4, 33.2)	2/ 288 (0.7)	NE (NE, NE)	90.14 (22.39, 362.87)	<.0001	
	>=65 years	112/ 195 (57.4)	14.6 (7.4, 22.1)	0/ 105 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.9271
	0	177/ 340 (52.1)	16.6 (7.4, 35.0)	1/ 183 (0.5)	NE (NE, NE)	120.29 (16.84, 859.49)	<.0001	
	1/2	147/ 272 (54.0)	14.3 (6.7, 23.1)	1/ 210 (0.5)	NE (NE, NE)	140.77 (19.73, 1004.29)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9669
	Yes	67/ 129 (51.9)	18.3 (8.3, 43.0)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	257/ 483 (53.2)	16.0 (7.4, 23.1)	2/ 314 (0.6)	NE (NE, NE)	105.53 (26.26, 424.17)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9022
	1	93/ 189 (49.2)	30.8 (12.9, 61.6)	0/ 116 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	88/ 152 (57.9)	10.2 (5.6, 18.0)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	69.26 (9.62, 498.47)	<.0001	
	>=3	143/ 271 (52.8)	16.0 (6.0, 26.7)	1/ 187 (0.5)	NE (NE, NE)	124.87 (17.49, 891.58)	<.0001	
	Measureable Disease							0.9664
	Yes	254/ 482 (52.7)	16.6 (8.3, 23.1)	2/ 313 (0.6)	NE (NE, NE)	103.52 (25.75, 416.13)	<.0001	
	No	70/ 130 (53.8)	16.6 (7.3, 36.4)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9677
	Yes	173/ 338 (51.2)	16.8 (6.7, 31.6)	2/ 238 (0.8)	NE (NE, NE)	73.64 (18.25, 297.04)	<.0001	
	No	151/ 274 (55.1)	14.9 (7.4, 23.1)	0/ 155 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.7675
	Aromatase-Inhibitor	57/ 113 (50.4)	18.3 (6.4, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	38.40 (5.31, 277.54)	<.0001	
	Anti-estrogen	120/ 234 (51.3)	14.3 (5.6, 45.5)	1/ 164 (0.6)	NE (NE, NE)	99.14 (13.84, 710.05)	<.0001	
	Other	3/ 4 (75.0)	18.7 (0.6, 36.4)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytopenia	Study							
	A5481008 - Paloma-2	7/ 444 (1.6)		0/ 222 (0.0)				
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)		0/ 171 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Cardiac disorders	Study							0.9997
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	3.12 (0.72, 13.58)	0.1096	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Eye disorders	Study							0.9997
	A5481008 - Paloma-2	10/ 444 (2.3)	NE (NE, NE)	1/ 222 (0.5)	NE (NE, NE)	3.18 (0.40, 25.25)	0.2478	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Gastrointestinal disorders	Study							0.8417
	A5481008 - Paloma-2	36/ 444 (8.1)	NE (NE, NE)	13/ 222 (5.9)	NE (NE, NE)	1.08 (0.57, 2.05)	0.8079	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	1.19 (0.20, 7.14)	0.8527	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions	Study							0.8268
	A5481008 - Paloma-2	50/ 444 (11.3)	NE (NE, NE)	6/ 222 (2.7)	NE (NE, NE)	3.32 (1.42, 7.75)	0.0033	
	A5481027 - Paloma-4	9/ 168 (5.4)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	4.47 (0.97, 20.73)	0.0358	
	Disease Site [Stratification]							0.5040
	Visceral	28/ 311 (9.0)	NE (NE, NE)	3/ 207 (1.4)	NE (NE, NE)	4.86 (1.46, 16.21)	0.0047	
	Non-Visceral	31/ 301 (10.3)	NE (NE, NE)	5/ 186 (2.7)	NE (NE, NE)	2.80 (1.08, 7.26)	0.0272	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9936
	De Novo Metastatic	17/ 182 (9.3)	NE (94.2, NE)	2/ 106 (1.9)	NE (NE, NE)	3.73 (0.86, 16.16)	0.0594	
	<= 12 Months	14/ 144 (9.7)	NE (NE, NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE, NE)	4.38 (0.97, 19.73)	0.0363	
	> 12 Months	28/ 286 (9.8)	NE (NE, NE)	4/ 189 (2.1)	NE (NE, NE)	3.17 (1.10, 9.15)	0.0250	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.2788
	Prior Hormonal Therapy	32/ 354 (9.0)	NE (NE, NE)	6/ 231 (2.6)	NE (NE, NE)	2.67 (1.10, 6.46)	0.0245	
	No Prior Hormonal Therapy	27/ 258 (10.5)	NE (94.2, NE)	2/ 162 (1.2)	NE (NE, NE)	6.44 (1.52, 27.28)	0.0038	
	Age							0.4178
	<65 years	33/ 417 (7.9)	NE (94.2, NE)	6/ 288 (2.1)	NE (NE, NE)	2.99 (1.24, 7.22)	0.0109	
	>=65 years	26/ 195 (13.3)	NE (NE, NE)	2/ 105 (1.9)	NE (NE, NE)	4.83 (1.15, 20.39)	0.0177	
	ECOG Performance Status							0.1762
	0	27/ 340 (7.9)	NE (NE, NE)	1/ 183 (0.5)	NE (NE, NE)	10.91 (1.47, 81.07)	0.0037	
	1/2	32/ 272 (11.8)	NE (94.2, NE)	7/ 210 (3.3)	NE (NE, NE)	2.72 (1.19, 6.21)	0.0138	
	Bone-only disease at baseline							0.4673
	Yes	17/ 129 (13.2)	NE (NE, NE)	3/ 79 (3.8)	NE (NE, NE)	1.90 (0.55, 6.56)	0.3003	
	No	42/ 483 (8.7)	NE (NE, NE)	5/ 314 (1.6)	NE (NE, NE)	4.50 (1.76, 11.47)	0.0006	
	Number of disease sites							0.8547
	1	23/ 189 (12.2)	NE (NE, NE)	3/ 116 (2.6)	NE (NE, NE)	3.04 (0.90, 10.21)	0.0593	
	2	5/ 152 (3.3)	NE (NE, NE)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	2.69 (0.29, 24.95)	0.3668	
	>=3	31/ 271 (11.4)	NE (94.2, NE)	4/ 187 (2.1)	NE (NE, NE)	4.38 (1.54, 12.52)	0.0027	
	Measureable Disease							0.4667
	Yes	42/ 482 (8.7)	NE (NE, NE)	5/ 313 (1.6)	NE (NE, NE)	4.49 (1.76, 11.44)	0.0006	
	No	17/ 130 (13.1)	NE (NE, NE)	3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)	1.93 (0.56, 6.66)	0.2902	
	Prior Chemotherapy							0.9293
	Yes	32/ 338 (9.5)	NE (94.2, NE)	5/ 238 (2.1)	NE (NE, NE)	3.66 (1.41, 9.53)	0.0046	
	No	27/ 274 (9.9)	NE (NE, NE)	3/ 155 (1.9)	NE (NE, NE)	3.60 (1.09, 11.88)	0.0248	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9377
	Aromatase-Inhibitor	15/ 113 (13.3)	NE (NE, NE)	3/ 65 (4.6)	NE (NE, NE)	2.26 (0.65, 7.88)	0.1887	
	Anti-estrogen	17/ 234 (7.3)	NE (NE, NE)	3/ 164 (1.8)	NE (NE, NE)	3.14 (0.90, 11.01)	0.0605	
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Study							0.9997
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Study							0.9913
	A5481008 - Paloma-2	13/ 444 (2.9)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.56 (0.44, 5.52)	0.4854	
	A5481027 - Paloma-4	1/ 168 (0.6)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Infections and infestations	Study							0.2137
	A5481008 - Paloma-2	42/ 444 (9.5)	NE (NE, NE)	11/ 222 (5.0)	NE (85.6, NE)	1.45 (0.74, 2.82)	0.2738	
	A5481027 - Paloma-4	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	7/ 171 (4.1)	NE (NE, NE)	0.62 (0.20, 1.98)	0.4190	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Study							0.8761
	A5481008 - Paloma-2	12/ 444 (2.7)	NE (NE, NE)	3/ 222 (1.4)	NE (NE, NE)	1.52 (0.43, 5.43)	0.5130	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	1.13 (0.19, 6.82)	0.8912	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations	Study							0.4707
	A5481008 - Paloma-2	129/ 444 (29.1)	NE (88.2, NE)	7/ 222 (3.2)	NE (NE, NE)	9.33 (4.36, 19.96)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	108/ 168 (64.3)	1.0 (0.7, 17.0)	13/ 171 (7.6)	NE (NE, NE)	12.86 (7.22, 22.90)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.3324
	Visceral	112/ 311 (36.0)	62.3 (48.1, NE)	12/ 207 (5.8)	NE (NE, NE)	9.19 (5.03, 16.79)	<.0001	
	Non-Visceral	125/ 301 (41.5)	74.1 (30.9, NE)	8/ 186 (4.3)	NE (NE, NE)	14.99 (7.27, 30.88)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.6116
	De Novo Metastatic	66/ 182 (36.3)	90.3 (35.5, NE)	7/ 106 (6.6)	NE (NE, NE)	8.20 (3.71, 18.09)	<.0001	
	<= 12 Months	60/ 144 (41.7)	NE (16.9, NE)	4/ 98 (4.1)	NE (41.6, NE)	16.66 (6.00, 46.23)	<.0001	
	> 12 Months	111/ 286 (38.8)	62.3 (37.7, NE)	9/ 189 (4.8)	NE (NE, NE)	11.96 (6.02, 23.79)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.6275
	Prior Hormonal Therapy	140/ 354 (39.5)	62.3 (33.8, NE)	13/ 231 (5.6)	NE (NE, NE)	11.22 (6.30, 19.98)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	97/ 258 (37.6)	90.3 (45.1, NE)	7/ 162 (4.3)	NE (NE, NE)	12.32 (5.68, 26.72)	<.0001	
	Age							0.4694
	<65 years	173/ 417 (41.5)	48.1 (28.8, NE)	17/ 288 (5.9)	NE (NE, NE)	10.40 (6.29, 17.20)	<.0001	
	>=65 years	64/ 195 (32.8)	90.3 (59.1, NE)	3/ 105 (2.9)	NE (NE, NE)	17.95 (5.45, 59.05)	<.0001	
	ECOG Performance Status							0.5541
	0	131/ 340 (38.5)	90.3 (45.1, NE)	8/ 183 (4.4)	NE (NE, NE)	13.45 (6.54, 27.68)	<.0001	
	1/2	106/ 272 (39.0)	59.1 (27.8, NE)	12/ 210 (5.7)	NE (NE, NE)	10.20 (5.57, 18.66)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.5553
	Yes	54/ 129 (41.9)	74.1 (23.4, NE)	3/ 79 (3.8)	NE (NE, NE)	14.89 (4.59, 48.34)	<.0001	
	No	183/ 483 (37.9)	81.3 (48.1, NE)	17/ 314 (5.4)	NE (NE, NE)	10.84 (6.56, 17.92)	<.0001	
	Number of disease sites							0.6423
	1	80/ 189 (42.3)	74.1 (24.2, NE)	5/ 116 (4.3)	NE (NE, NE)	16.20 (6.49, 40.43)	<.0001	
	2	59/ 152 (38.8)	NE (28.8, NE)	4/ 90 (4.4)	NE (NE, NE)	12.17 (4.37, 33.86)	<.0001	
	>=3	98/ 271 (36.2)	62.3 (40.3, NE)	11/ 187 (5.9)	NE (NE, NE)	9.21 (4.90, 17.31)	<.0001	
	Measureable Disease							0.5829
	Yes	184/ 482 (38.2)	81.3 (45.1, NE)	17/ 313 (5.4)	NE (NE, NE)	11.00 (6.65, 18.18)	<.0001	
	No	53/ 130 (40.8)	74.1 (23.4, NE)	3/ 80 (3.8)	NE (NE, NE)	13.95 (4.30, 45.32)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.6649
	Yes	139/ 338 (41.1)	48.1 (27.2, NE)	12/ 238 (5.0)	NE (NE, NE)	12.72 (7.01, 23.07)	<.0001	
	No	98/ 274 (35.8)	90.3 (50.0, NE)	8/ 155 (5.2)	NE (NE, NE)	9.81 (4.72, 20.37)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.5386
	Aromatase-Inhibitor	40/ 113 (35.4)	74.1 (27.8, NE)	5/ 65 (7.7)	NE (NE, NE)	6.28 (2.44, 16.15)	<.0001	
	Anti-estrogen	98/ 234 (41.9)	59.1 (27.2, NE)	8/ 164 (4.9)	NE (NE, NE)	14.90 (7.17, 30.96)	<.0001	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (0.5, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	Study							0.9892
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	8/ 168 (4.8)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	7.22 (0.90, 57.86)	0.0295	
	Disease Site [Stratification]							0.9892
	Visceral	11/ 311 (3.5)	NE (NE, NE)	1/ 207 (0.5)	NE (NE, NE)	6.54 (0.83, 51.21)	0.0402	
	Non-Visceral	11/ 301 (3.7)	NE (NE, NE)	0/ 186 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9999
	De Novo Metastatic	7/ 182 (3.8)	NE (NE, NE)	0/ 106 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	4/ 144 (2.8)	NE (NE, NE)	0/ 98 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	> 12 Months	11/ 286 (3.8)	NE (NE, NE)	1/ 189 (0.5)	NE (NE, NE)	6.28 (0.79, 49.91)	0.0487	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9908
	Prior Hormonal Therapy	16/ 354 (4.5)	NE (NE, NE)	1/ 231 (0.4)	NE (NE, NE)	8.39 (1.10, 64.19)	0.0149	
	No Prior Hormonal Therapy	6/ 258 (2.3)	NE (NE, NE)	0/ 162 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Age							0.9864
	<65 years	16/ 417 (3.8)	NE (NE, NE)	0/ 288 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	>=65 years	6/ 195 (3.1)	NE (NE, NE)	1/ 105 (1.0)	NE (NE, NE)	5.21 (0.57, 47.43)	0.1128	
	ECOG Performance Status							0.9891
	0	11/ 340 (3.2)	NE (NE, NE)	1/ 183 (0.5)	NE (NE, NE)	5.83 (0.74, 45.97)	0.0598	
	1/2	11/ 272 (4.0)	NE (NE, NE)	0/ 210 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Bone-only disease at baseline							0.9905
	Yes	3/ 129 (2.3)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	19/ 483 (3.9)	NE (NE, NE)	1/ 314 (0.3)	NE (NE, NE)	12.15 (1.62, 91.34)	0.0020	
	Number of disease sites							0.9999
	1	4/ 189 (2.1)	NE (NE, NE)	1/ 116 (0.9)	NE (NE, NE)	1.56 (0.17, 14.35)	0.6925	
	2	4/ 152 (2.6)	NE (NE, NE)	0/ 90 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	>=3	14/ 271 (5.2)	NE (NE, NE)	0/ 187 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Measureable Disease							0.9905
	Yes	19/ 482 (3.9)	NE (NE, NE)	1/ 313 (0.3)	NE (NE, NE)	12.07 (1.61, 90.74)	0.0021	
	No	3/ 130 (2.3)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9901
	Yes	11/ 338 (3.3)	NE (NE, NE)	1/ 238 (0.4)	NE (NE, NE)	6.54 (0.83, 51.73)	0.0418	
	No	11/ 274 (4.0)	NE (NE, NE)	0/ 155 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							1.0000
	Aromatase-Inhibitor	5/ 113 (4.4)	NE (NE, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	2.42 (0.27, 21.49)	0.4126	
	Anti-estrogen	11/ 234 (4.7)	NE (NE, NE)	0/ 164 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Other	0/ 4 (0.0)	NE (NE, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	Study							0.6871
	A5481008 - Paloma-2	13/ 444 (2.9)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	2.70 (0.61, 11.99)	0.1747	
	A5481027 - Paloma-4	6/ 168 (3.6)	NE (NE, NE)	3/ 171 (1.8)	NE (NE, NE)	1.81 (0.45, 7.25)	0.3961	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased	Study							0.6726
	A5481008 - Paloma-2	79/ 444 (17.8)	NE (NE, NE)	1/ 222 (0.5)	NE (NE, NE)	38.55 (5.36, 277.15)	<.0001	
	A5481027 - Paloma-4	89/ 168 (53.0)	16.9 (0.8, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	61.81 (15.22, 251.03)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.5521
	Visceral	79/ 311 (25.4)	NE (NE, NE)	2/ 207 (1.0)	NE (NE, NE)	39.27 (9.62, 160.32)	<.0001	
	Non-Visceral	89/ 301 (29.6)	NE (90.3, NE)	1/ 186 (0.5)	NE (NE, NE)	82.82 (11.50, 596.33)	<.0001	
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.8697
	De Novo Metastatic	43/ 182 (23.6)	NE (90.3, NE)	1/ 106 (0.9)	NE (NE, NE)	36.01 (4.93, 262.96)	<.0001	
	<= 12 Months	45/ 144 (31.3)	NE (NE, NE)	1/ 98 (1.0)	NE (NE, NE)	48.30 (6.64, 351.63)	<.0001	
	> 12 Months	80/ 286 (28.0)	NE (NE, NE)	1/ 189 (0.5)	NE (NE, NE)	77.17 (10.70, 556.46)	<.0001	
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.8617
	Prior Hormonal Therapy	102/ 354 (28.8)	NE (NE, NE)	2/ 231 (0.9)	NE (NE, NE)	51.05 (12.56, 207.47)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	66/ 258 (25.6)	NE (NE, NE)	1/ 162 (0.6)	NE (NE, NE)	59.31 (8.20, 428.87)	<.0001	
	Age							0.9799
	<65 years	122/ 417 (29.3)	NE (NE, NE)	3/ 288 (1.0)	NE (NE, NE)	41.39 (13.14, 130.39)	<.0001	
	>=65 years	46/ 195 (23.6)	NE (90.3, NE)	0/ 105 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.6037
	0	96/ 340 (28.2)	NE (NE, NE)	1/ 183 (0.5)	NE (NE, NE)	76.70 (10.66, 551.99)	<.0001	
	1/2	72/ 272 (26.5)	NE (NE, NE)	2/ 210 (1.0)	NE (NE, NE)	41.80 (10.22, 170.86)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.6106
	Yes	39/ 129 (30.2)	NE (74.1, NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE, NE)	32.78 (4.46, 241.06)	<.0001	
	No	129/ 483 (26.7)	NE (NE, NE)	2/ 314 (0.6)	NE (NE, NE)	63.89 (15.77, 258.79)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9208
	1	60/ 189 (31.7)	NE (74.1, NE)	1/ 116 (0.9)	NE (NE, NE)	58.41 (8.05, 423.66)	<.0001	
	2	43/ 152 (28.3)	NE (NE, NE)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	33.23 (4.54, 243.09)	<.0001	
	>=3	65/ 271 (24.0)	NE (NE, NE)	1/ 187 (0.5)	NE (NE, NE)	70.25 (9.72, 507.62)	<.0001	
	Measureable Disease							0.5923
	Yes	130/ 482 (27.0)	NE (NE, NE)	2/ 313 (0.6)	NE (NE, NE)	65.20 (16.10, 264.06)	<.0001	
	No	38/ 130 (29.2)	NE (74.1, NE)	1/ 80 (1.3)	NE (NE, NE)	29.89 (4.06, 219.92)	<.0001	
	Prior Chemotherapy							0.9243
	Yes	97/ 338 (28.7)	NE (NE, NE)	2/ 238 (0.8)	NE (NE, NE)	53.27 (13.11, 216.49)	<.0001	
	No	71/ 274 (25.9)	NE (90.3, NE)	1/ 155 (0.6)	NE (NE, NE)	55.58 (7.69, 401.83)	<.0001	
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.8372
	Aromatase-Inhibitor	34/ 113 (30.1)	NE (33.8, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE, NE)	28.16 (3.82, 207.35)	<.0001	
	Anti-estrogen	66/ 234 (28.2)	NE (NE, NE)	1/ 164 (0.6)	NE (NE, NE)	75.41 (10.43, 545.28)	<.0001	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (1.0, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased	Study							0.9931
	A5481008 - Paloma-2	2/ 444 (0.5)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	9/ 168 (5.4)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	8.05 (1.02, 63.75)	0.0190	
	Disease Site [Stratification]							
	Visceral	7/ 311 (2.3)		1/ 207 (0.5)				
	Non-Visceral	4/ 301 (1.3)		0/ 186 (0.0)				
	Disease-Free Interval [Stratification]							
	De Novo Metastatic	5/ 182 (2.7)		1/ 106 (0.9)				
	<= 12 Months	4/ 144 (2.8)		0/ 98 (0.0)				
	> 12 Months	2/ 286 (0.7)		0/ 189 (0.0)				
	Hormonal Therapy [Stratification]							
	Prior Hormonal Therapy	4/ 354 (1.1)		0/ 231 (0.0)				
	No Prior Hormonal Therapy	7/ 258 (2.7)		1/ 162 (0.6)				
	Age							
	<65 years	7/ 417 (1.7)		1/ 288 (0.3)				
	>=65 years	4/ 195 (2.1)		0/ 105 (0.0)				
	ECOG Performance Status							
	0	3/ 340 (0.9)		0/ 183 (0.0)				
	1/2	8/ 272 (2.9)		1/ 210 (0.5)				
	Bone-only disease at baseline							0.9929
	Yes	1/ 129 (0.8)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	10/ 483 (2.1)	NE (NE, NE)	1/ 314 (0.3)	NE (NE, NE)	8.02 (1.02, 63.10)	0.0192	
	Number of disease sites							
	1	5/ 189 (2.6)		0/ 116 (0.0)				
	2	1/ 152 (0.7)		0/ 90 (0.0)				
	>=3	5/ 271 (1.8)		1/ 187 (0.5)				
	Measureable Disease							0.9929
	Yes	10/ 482 (2.1)	NE (NE, NE)	1/ 313 (0.3)	NE (NE, NE)	7.99 (1.01, 62.89)	0.0195	
	No	1/ 130 (0.8)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							
	Yes	5/ 338 (1.5)		0/ 238 (0.0)				
	No	6/ 274 (2.2)		1/ 155 (0.6)				
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							
	Aromatase-Inhibitor	0/ 113 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
	Anti-estrogen	4/ 234 (1.7)		0/ 164 (0.0)				
	Other	0/ 4 (0.0)		0/ 6 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased	Study							0.9839
	A5481008 - Paloma-2	49/ 444 (11.0)	NE (NE, NE)	0/ 222 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	A5481027 - Paloma-4	44/ 168 (26.2)	NE (50.0, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	47.42 (6.54, 344.04)	<.0001	
	Disease Site [Stratification]							0.9803
	Visceral	45/ 311 (14.5)	NE (NE, NE)	1/ 207 (0.5)	NE (NE, NE)	35.61 (4.90, 259.05)	<.0001	
	Non-Visceral	48/ 301 (15.9)	NE (NE, NE)	0/ 186 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Disease-Free Interval [Stratification]							0.9996
	De Novo Metastatic	22/ 182 (12.1)	NE (NE, NE)	0/ 106 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	<= 12 Months	31/ 144 (21.5)	NE (NE, NE)	1/ 98 (1.0)	NE (NE, NE)	26.53 (3.61, 195.12)	<.0001	
	> 12 Months	40/ 286 (14.0)	NE (NE, NE)	0/ 189 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Hormonal Therapy [Stratification]							0.9819
	Prior Hormonal Therapy	55/ 354 (15.5)	NE (NE, NE)	1/ 231 (0.4)	NE (NE, NE)	42.79 (5.91, 309.69)	<.0001	
	No Prior Hormonal Therapy	38/ 258 (14.7)	NE (NE, NE)	0/ 162 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Age							0.9864
	<65 years	72/ 417 (17.3)	NE (NE, NE)	1/ 288 (0.3)	NE (NE, NE)	56.42 (7.83, 406.67)	<.0001	
	>=65 years	21/ 195 (10.8)	NE (NE, NE)	0/ 105 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	ECOG Performance Status							0.9807
	0	49/ 340 (14.4)	NE (NE, NE)	0/ 183 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	1/2	44/ 272 (16.2)	NE (NE, NE)	1/ 210 (0.5)	NE (NE, NE)	41.69 (5.74, 302.86)	<.0001	
	Bone-only disease at baseline							0.9815
	Yes	22/ 129 (17.1)	NE (NE, NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	No	71/ 483 (14.7)	NE (NE, NE)	1/ 314 (0.3)	NE (NE, NE)	56.80 (7.88, 409.58)	<.0001	
	Number of disease sites							0.9998
	1	31/ 189 (16.4)	NE (NE, NE)	0/ 116 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	2	28/ 152 (18.4)	NE (NE, NE)	1/ 90 (1.1)	NE (NE, NE)	20.81 (2.80, 154.38)	<.0001	
	>=3	34/ 271 (12.5)	NE (NE, NE)	0/ 187 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Measureable Disease							0.9813
	Yes	71/ 482 (14.7)	NE (NE, NE)	1/ 313 (0.3)	NE (NE, NE)	56.28 (7.80, 405.78)	<.0001	
	No	22/ 130 (16.9)	NE (NE, NE)	0/ 80 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Prior Chemotherapy							0.9837
	Yes	62/ 338 (18.3)	NE (NE, NE)	1/ 238 (0.4)	NE (NE, NE)	49.31 (6.82, 356.49)	<.0001	
	No	31/ 274 (11.3)	NE (NE, NE)	0/ 155 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Most Recent Prior Hormonal Therapy							0.9999
	Aromatase-Inhibitor	10/ 113 (8.8)	NE (NE, NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		
	Anti-estrogen	44/ 234 (18.8)	NE (NE, NE)	1/ 164 (0.6)	NE (NE, NE)	39.18 (5.38, 285.42)	<.0001	
	Other	1/ 4 (25.0)	NE (0.5, NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Study							0.8740
	A5481008 - Paloma-2	23/ 444 (5.2)	NE (NE, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (85.6, NE)	1.08 (0.48, 2.44)	0.8438	
	A5481027 - Paloma-4	8/ 168 (4.8)	NE (NE, NE)	6/ 171 (3.5)	NE (NE, NE)	1.25 (0.43, 3.61)	0.6801	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Study							0.5624
	A5481008 - Paloma-2	24/ 444 (5.4)	NE (NE, NE)	8/ 222 (3.6)	NE (NE, NE)	1.05 (0.47, 2.36)	0.9027	
	A5481027 - Paloma-4	4/ 168 (2.4)	NE (NE, NE)	5/ 171 (2.9)	NE (NE, NE)	0.78 (0.21, 2.92)	0.7158	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Study							
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)		0/ 222 (0.0)				
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)		0/ 171 (0.0)				

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Study							0.9908
	A5481008 - Paloma-2	9/ 444 (2.0)	NE (NE, NE)	2/ 222 (0.9)	NE (NE, NE)	1.62 (0.35, 7.54)	0.5371	
	A5481027 - Paloma-4	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	0/ 171 (0.0)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Nervous system disorders	Study							0.1735
	A5481008 - Paloma-2	17/ 444 (3.8)	NE (NE, NE)	12/ 222 (5.4)	NE (NE, NE)	0.52 (0.24, 1.09)	0.0779	
	A5481027 - Paloma-4	3/ 168 (1.8)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	2.74 (0.28, 26.43)	0.3646	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Renal and urinary disorders	Study							0.9891
	A5481008 - Paloma-2	14/ 444 (3.2)	NE (NE, NE)	1/ 222 (0.5)	NE (NE, NE)	5.27 (0.69, 40.29)	0.0734	
	A5481027 - Paloma-4	0/ 168 (0.0)	NE (NE, NE)	2/ 171 (1.2)	NE (NE, NE)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Study							0.1683
	A5481008 - Paloma-2	20/ 444 (4.5)	NE (NE, NE)	9/ 222 (4.1)	NE (NE, NE)	0.93 (0.42, 2.05)	0.8541	
	A5481027 - Paloma-4	5/ 168 (3.0)	NE (NE, NE)	1/ 171 (0.6)	NE (NE, NE)	5.07 (0.59, 43.36)	0.0991	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Vascular disorders	Study							0.5807
	A5481008 - Paloma-2	27/ 444 (6.1)	NE (NE, NE)	14/ 222 (6.3)	NE (NE, NE)	0.74 (0.38, 1.41)	0.3532	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	0.42 (0.08, 2.30)	0.3001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

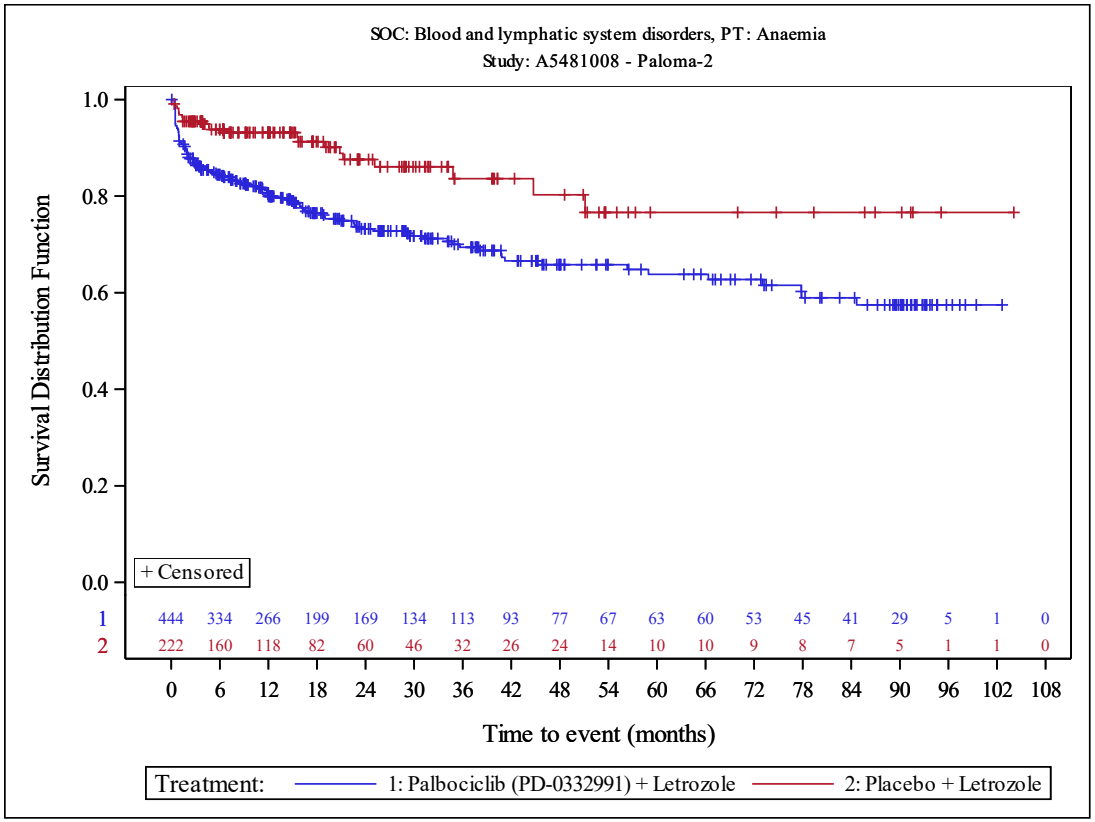
Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

SOC/PT	Subgroup Level	Palbociclib + Letrozole (N=612) n/ N (%)	Palbociclib + Letrozole (N=612) Median (95% CI)[1]	Placebo + Letrozole (N=393) n/ N (%)	Placebo + Letrozole (N=393) Median (95% CI)[1]	Stratified Analysis by Study Hazard Ratio (95% CI)[2]	Stratified Analysis by Study p-Value[3]	Interaction p-Value[4]
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Study							0.6893
	A5481008 - Paloma-2	23/ 444 (5.2)	NE (NE, NE)	14/ 222 (6.3)	NE (NE, NE)	0.64 (0.33, 1.26)	0.1954	
	A5481027 - Paloma-4	2/ 168 (1.2)	NE (NE, NE)	4/ 171 (2.3)	NE (NE, NE)	0.42 (0.08, 2.30)	0.3001	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[2] Based on the Cox proportional hazards model.
[3] 2-sided p-value from the log-rank test
[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 patients and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

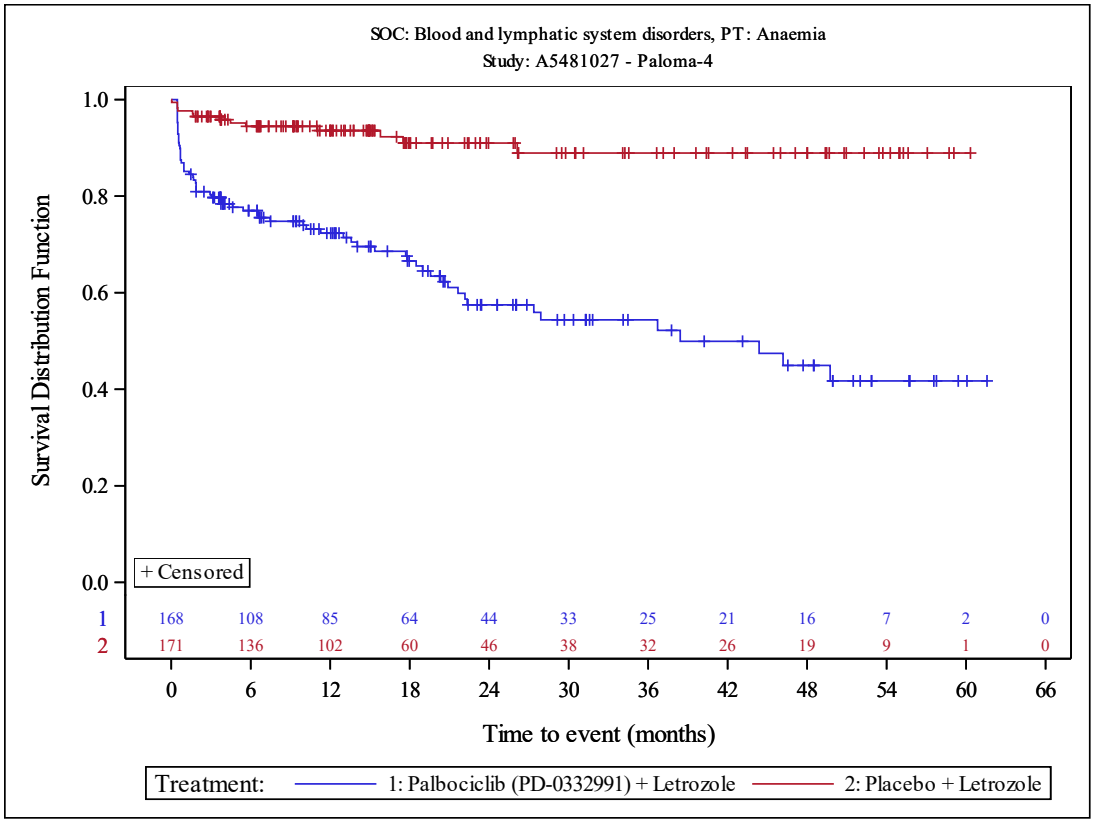
Anhang 4-G 2.15.15: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



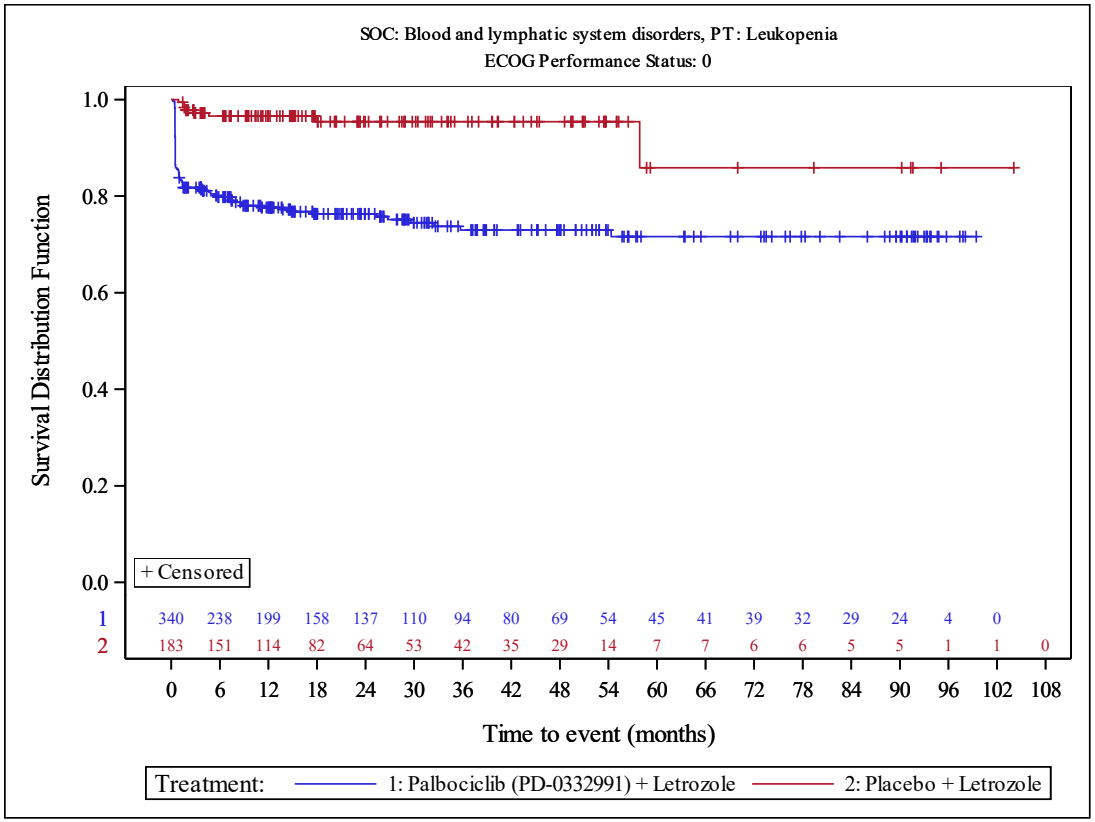
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



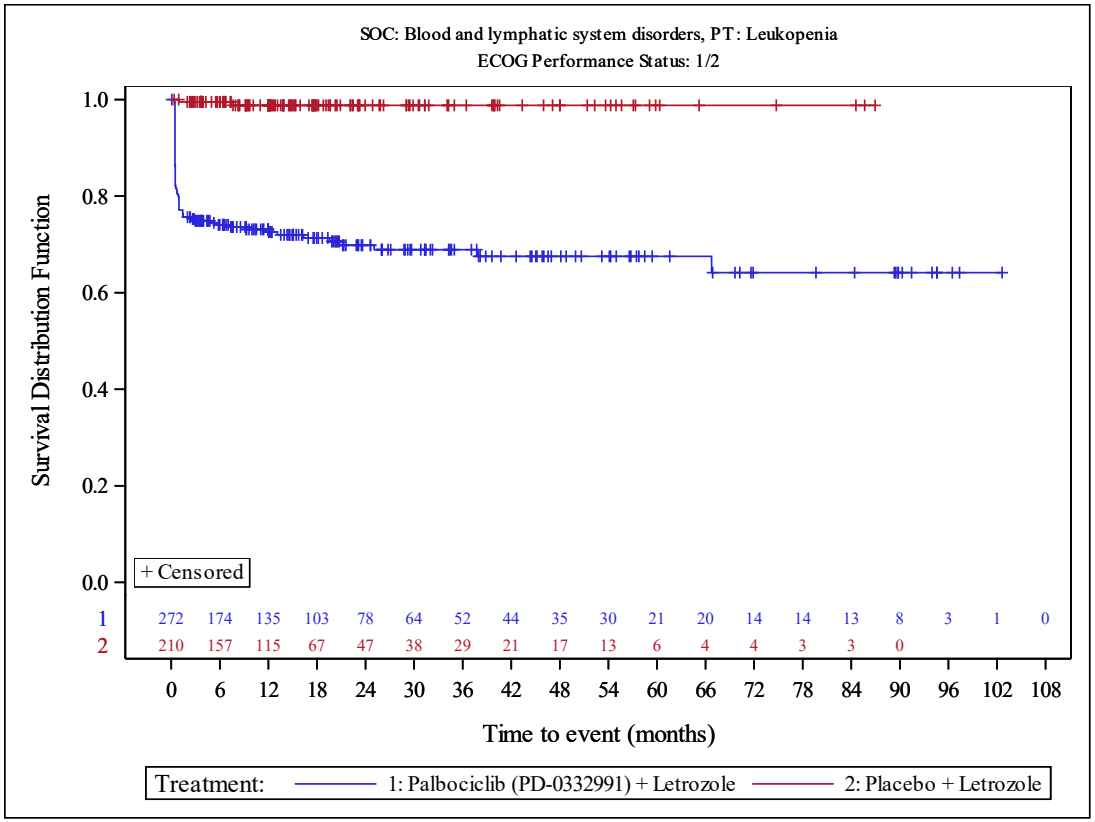
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



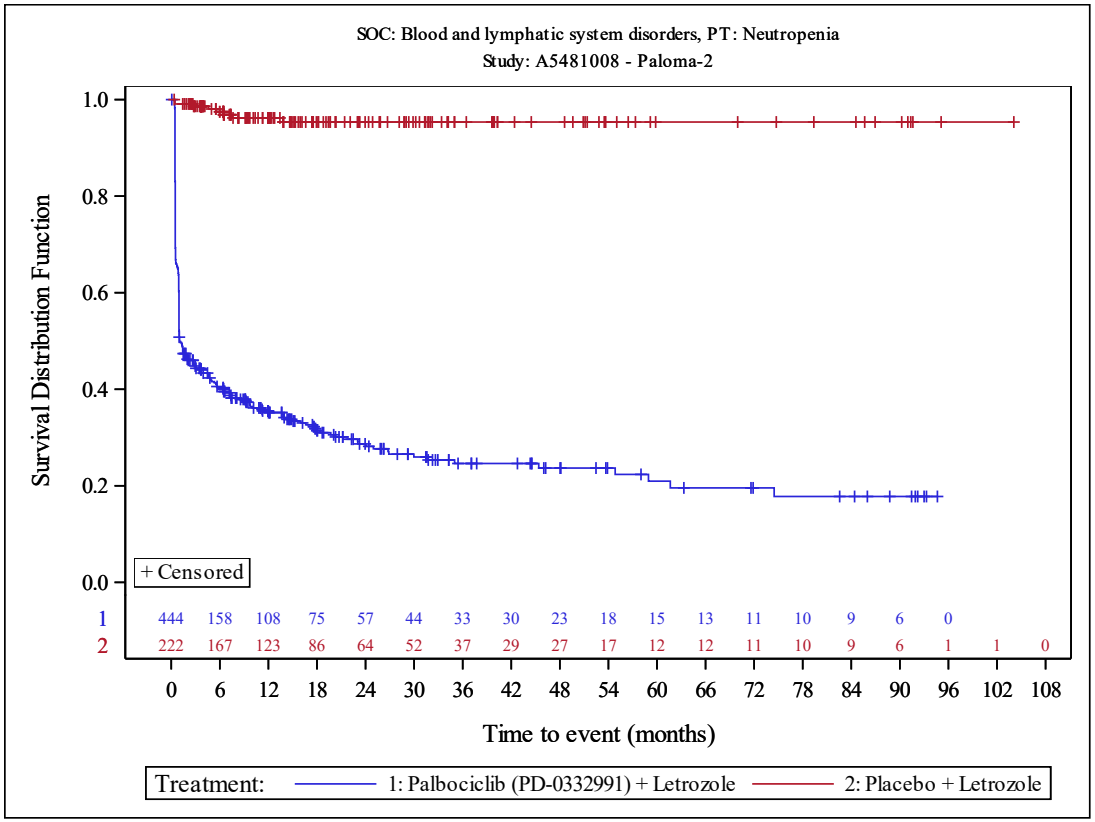
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



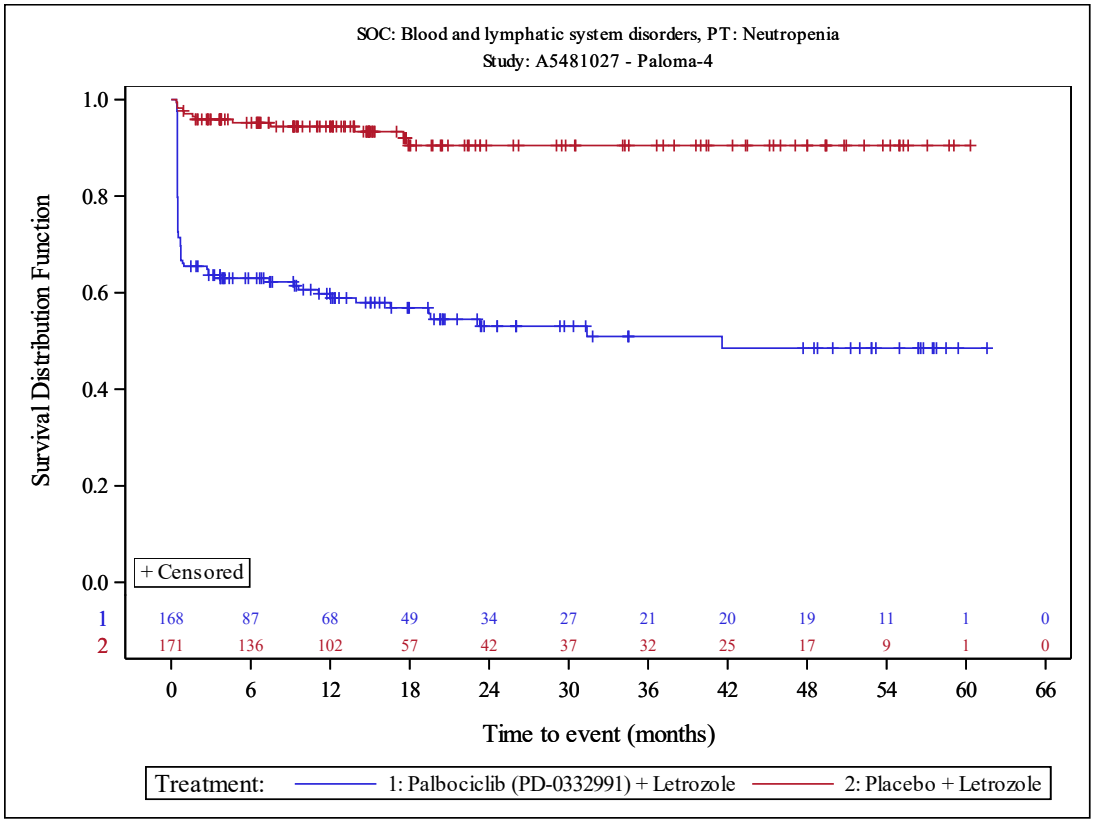
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



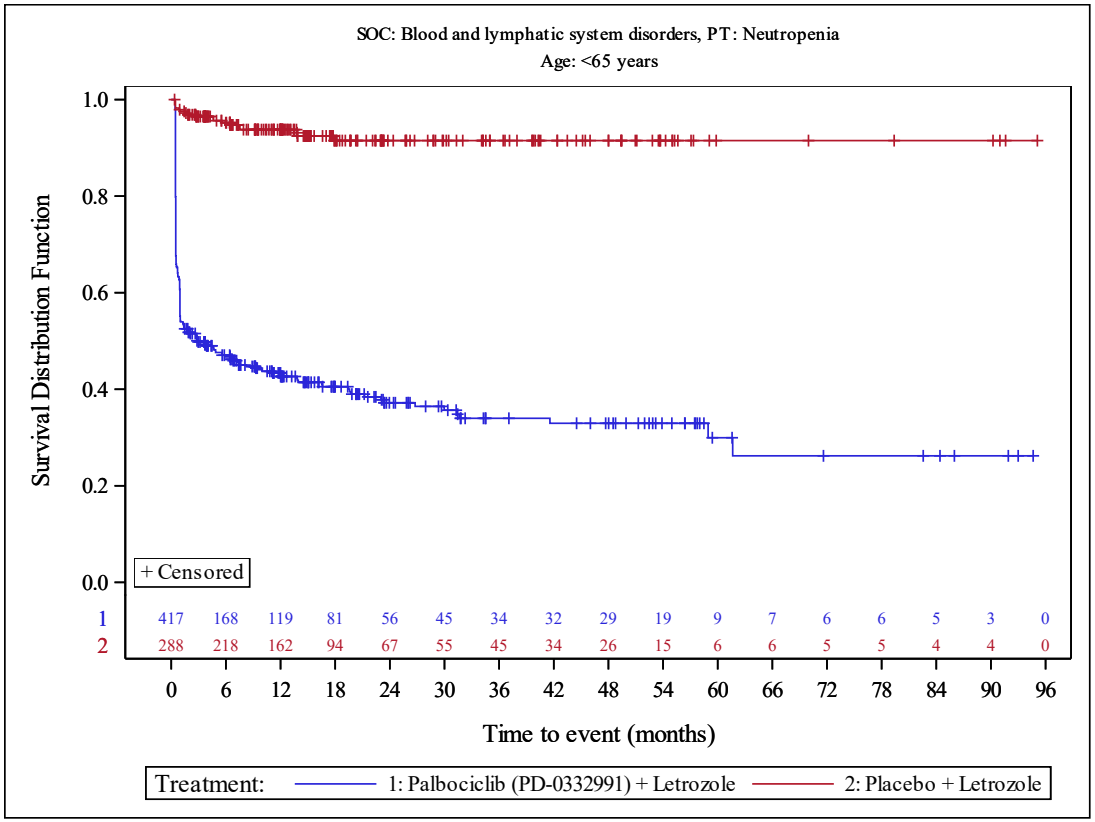
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



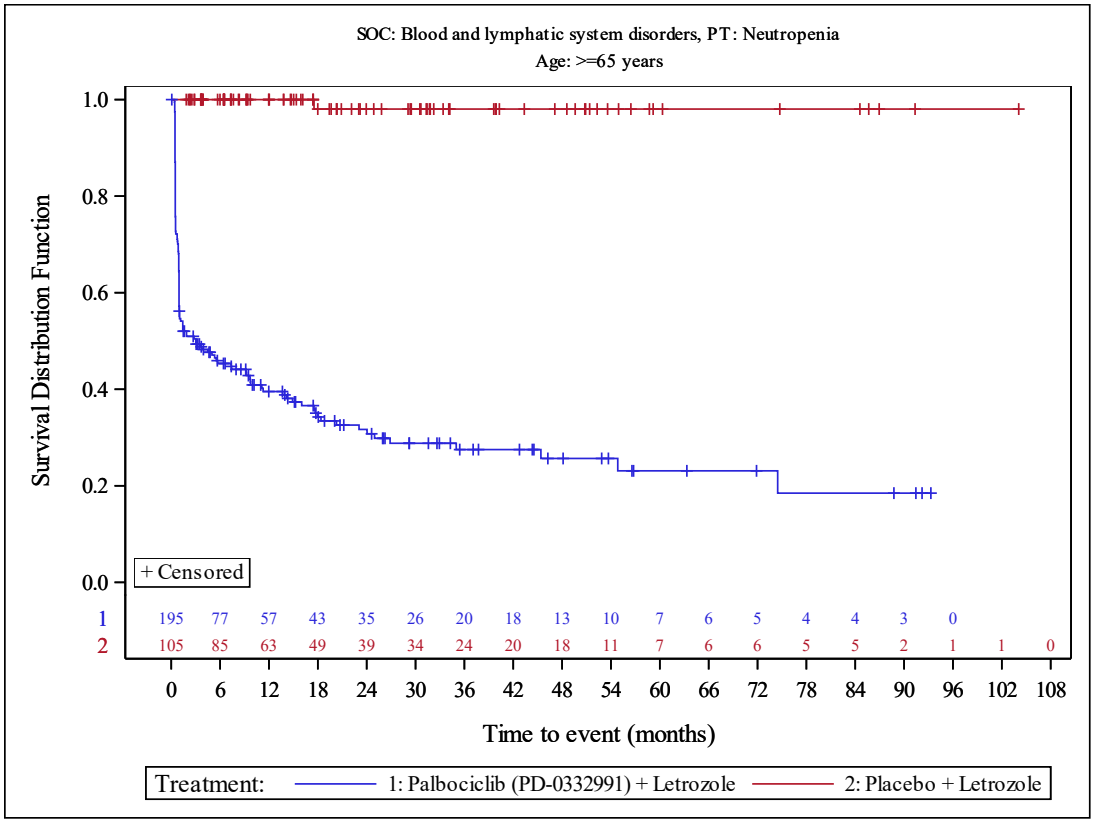
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



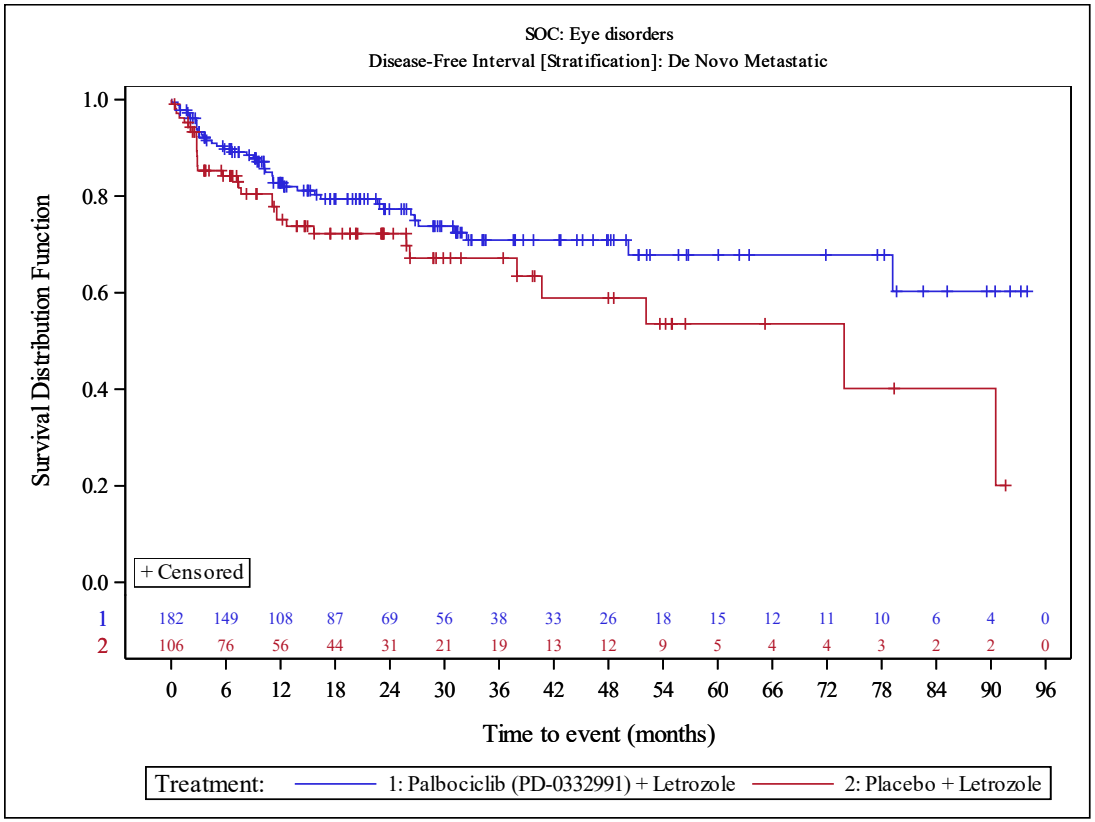
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



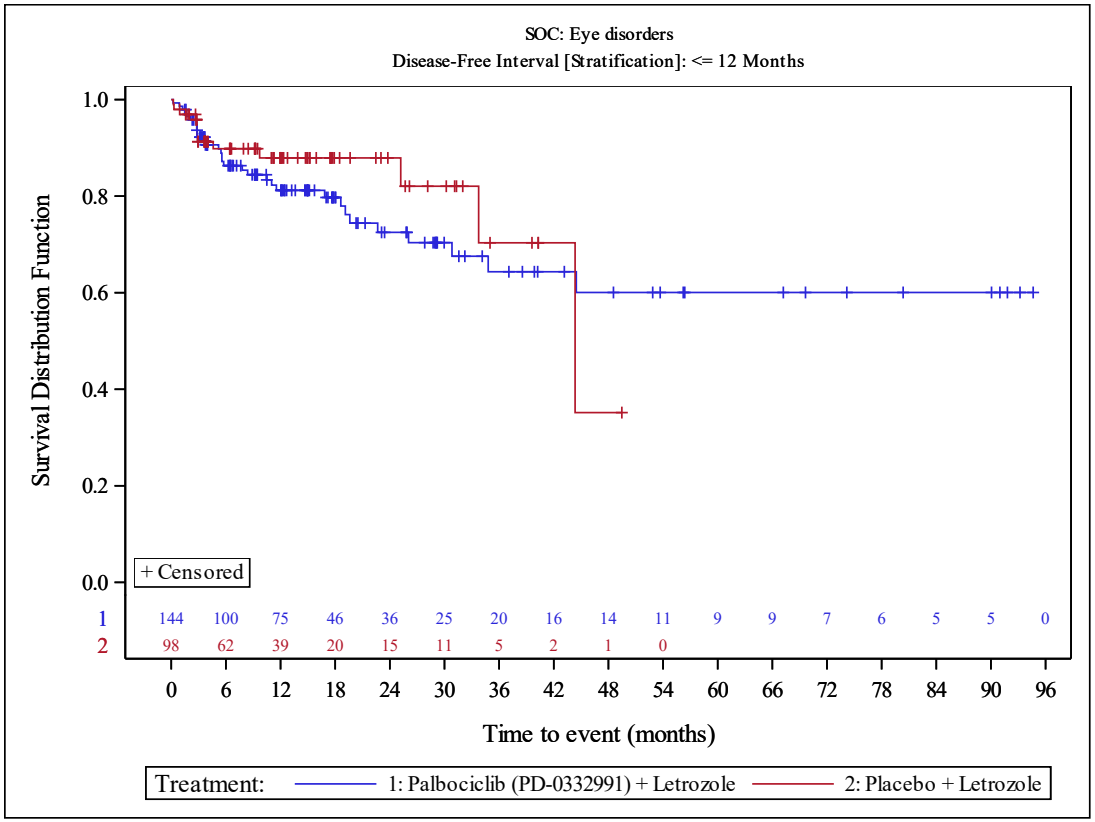
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



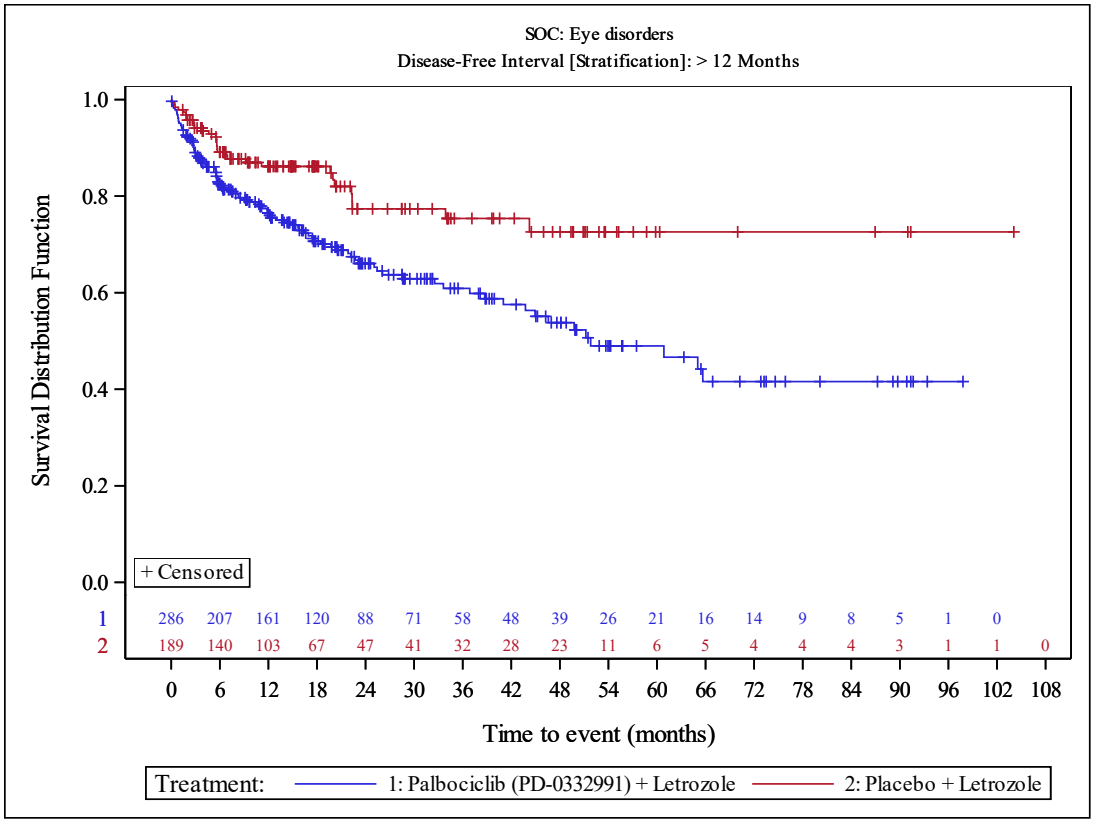
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



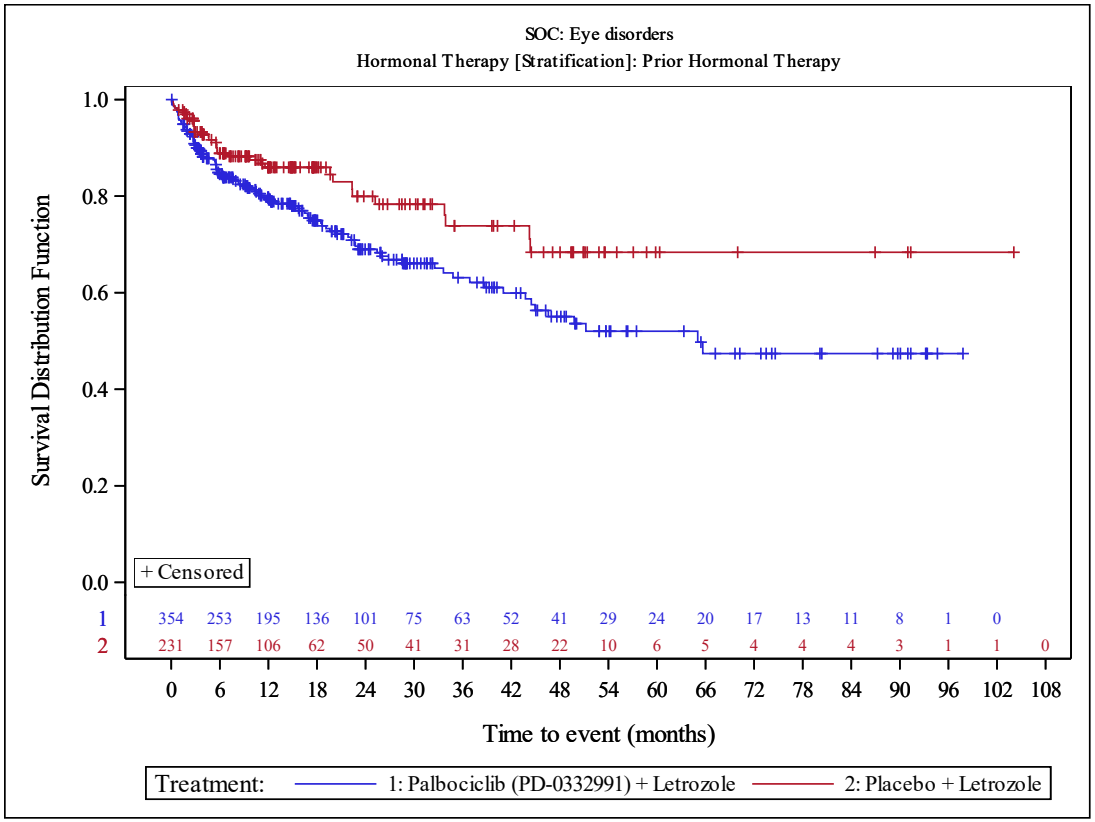
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



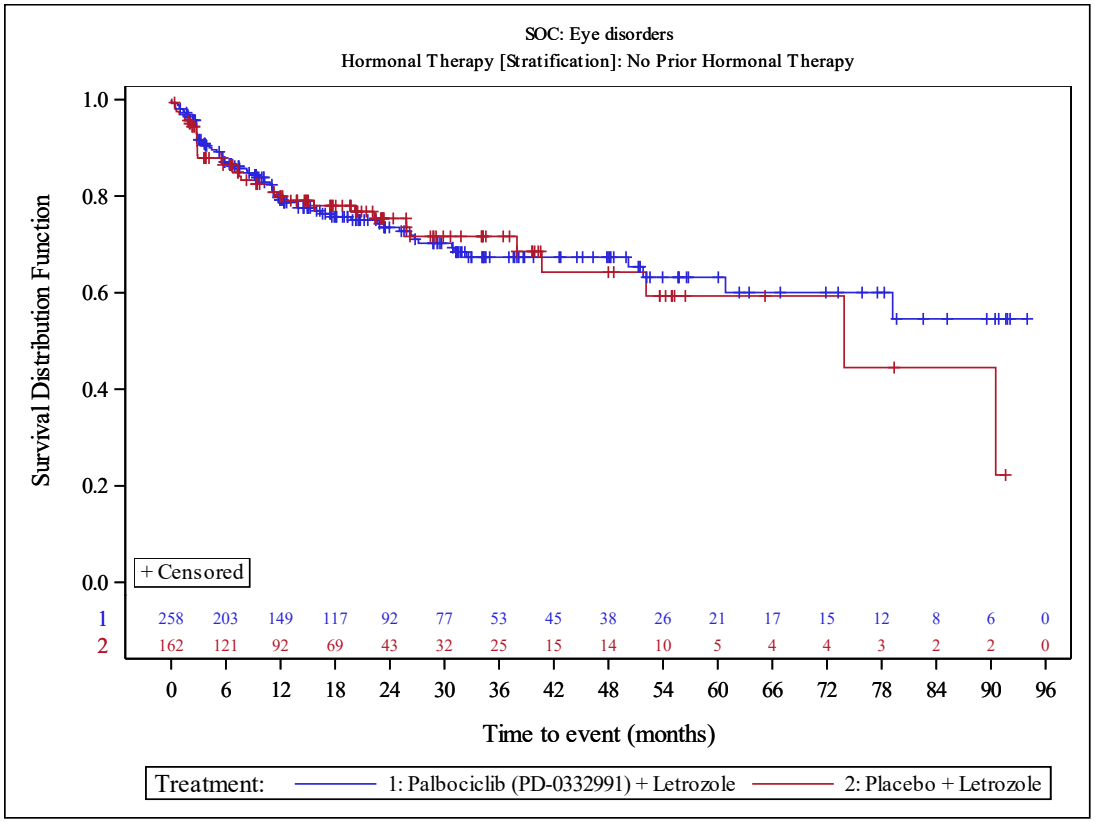
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



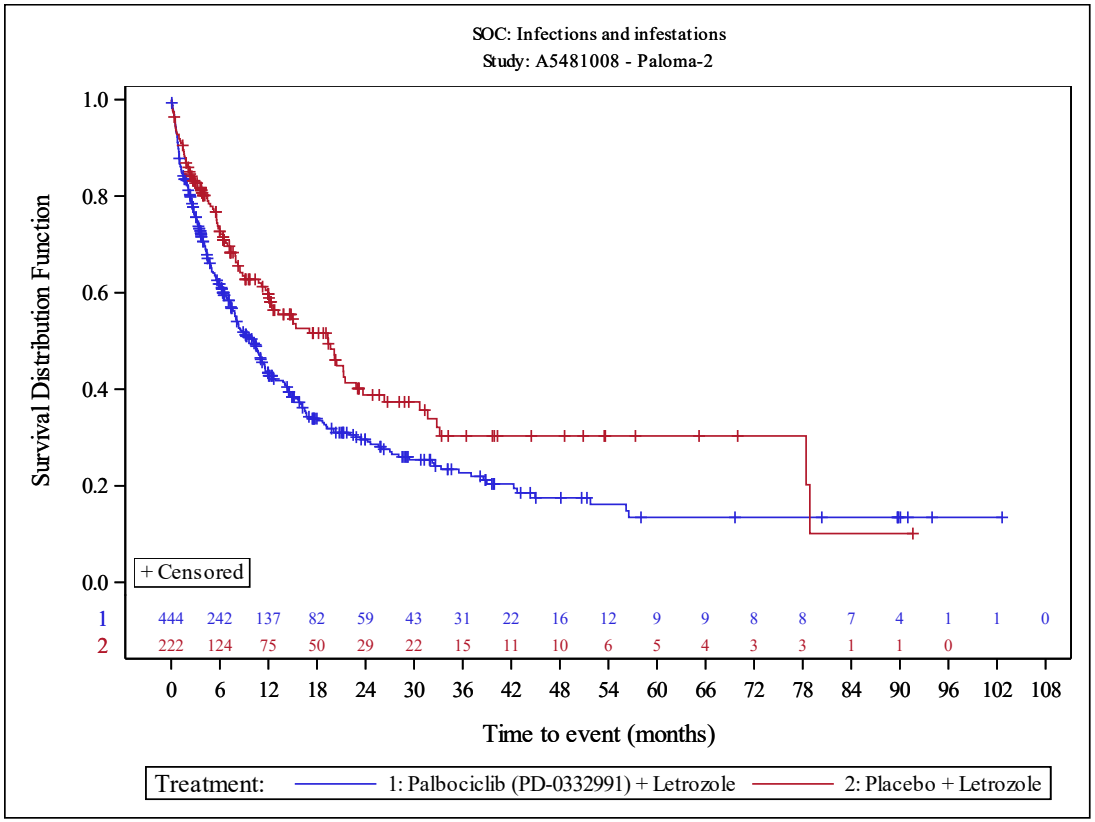
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



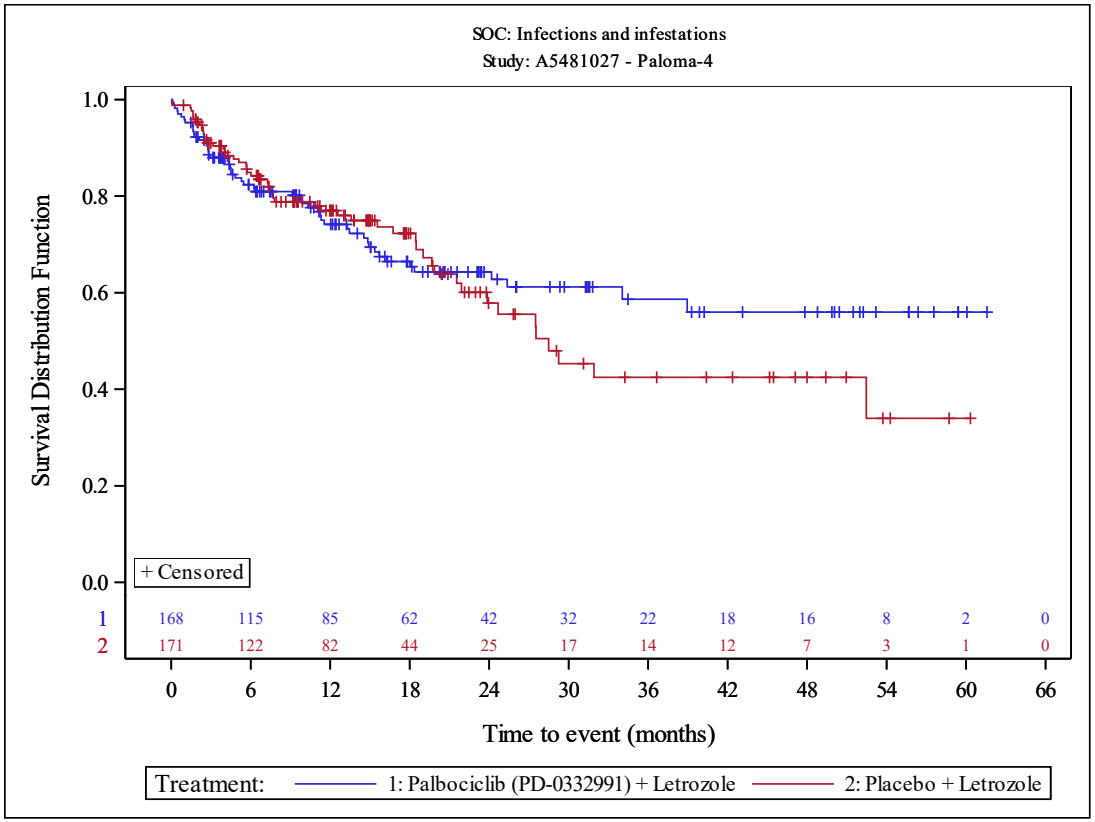
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



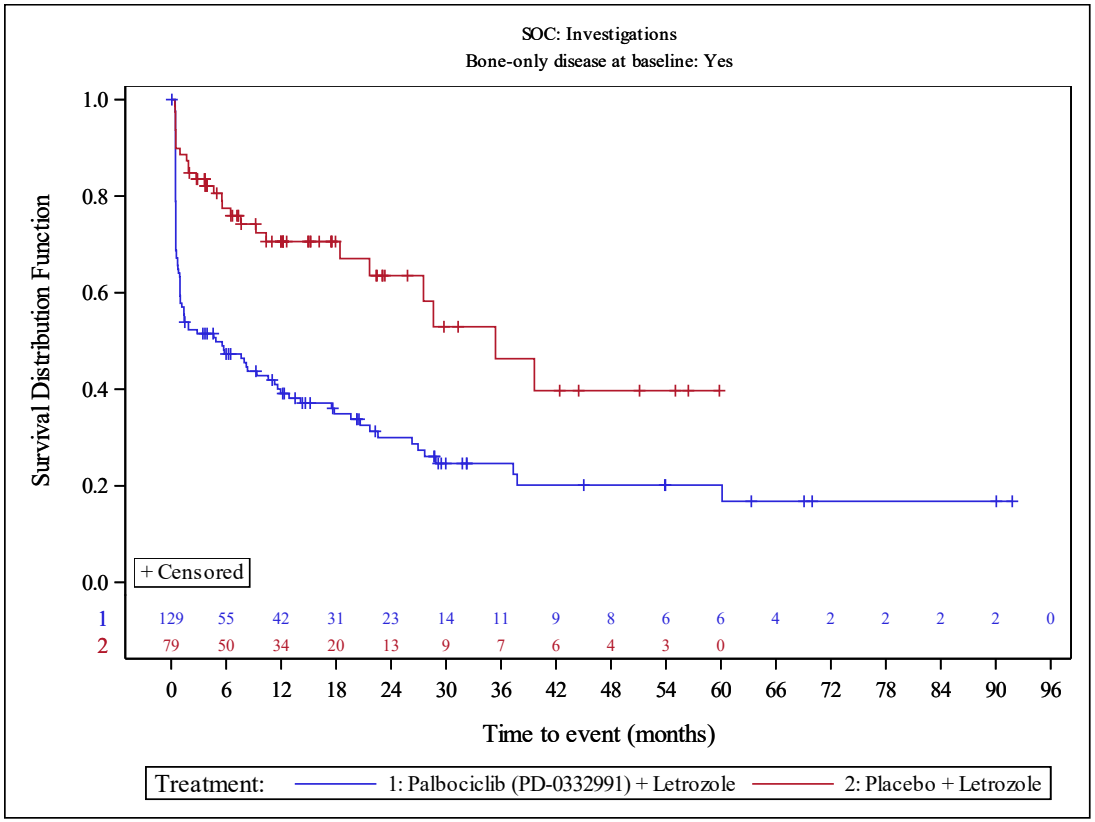
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



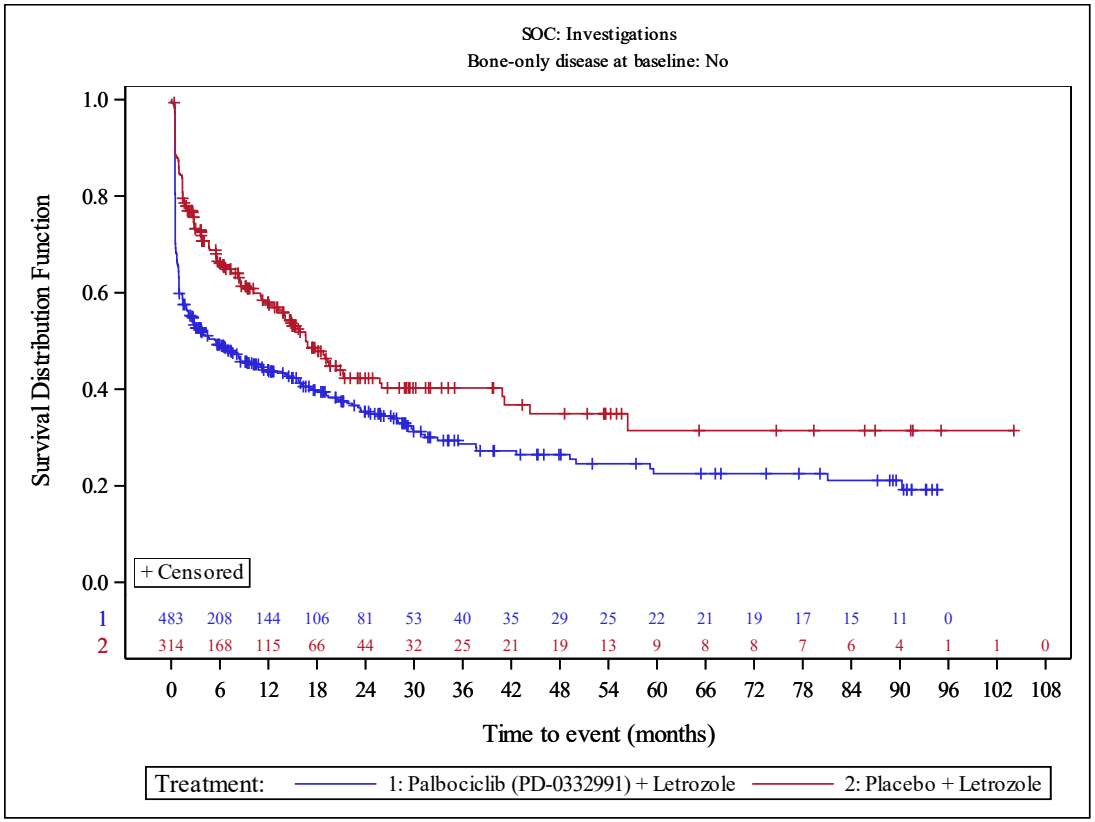
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



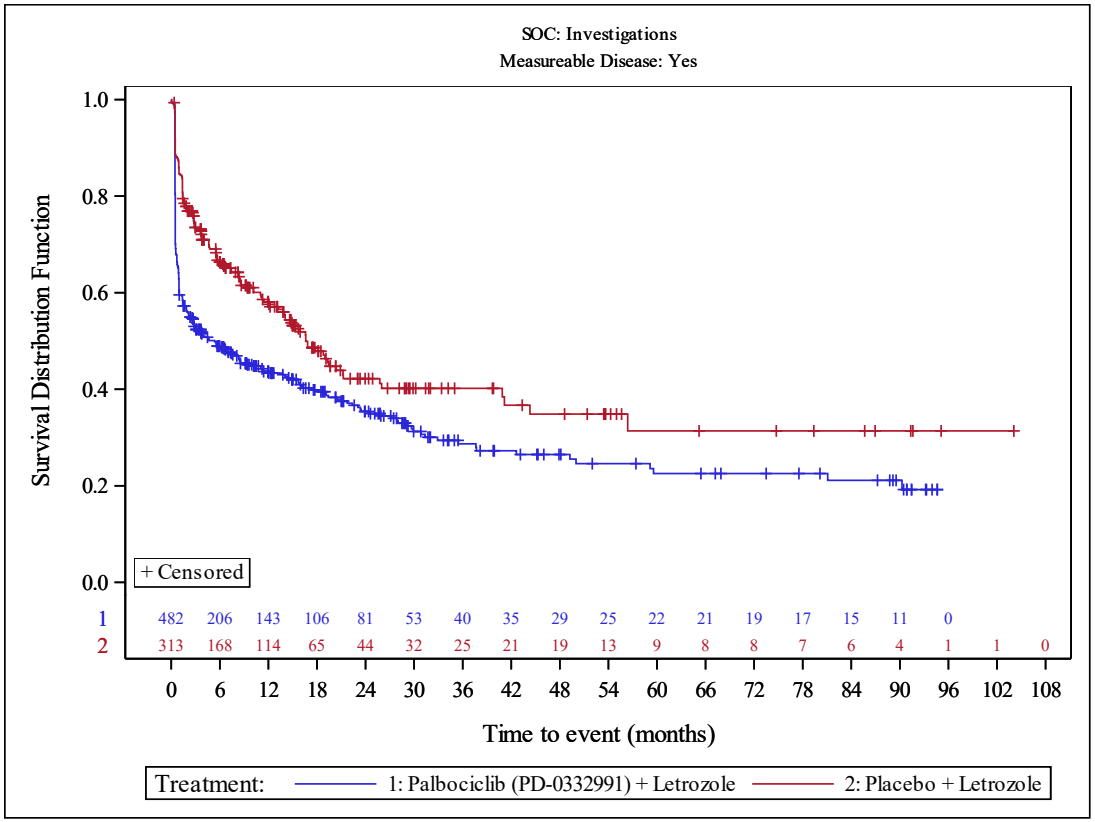
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



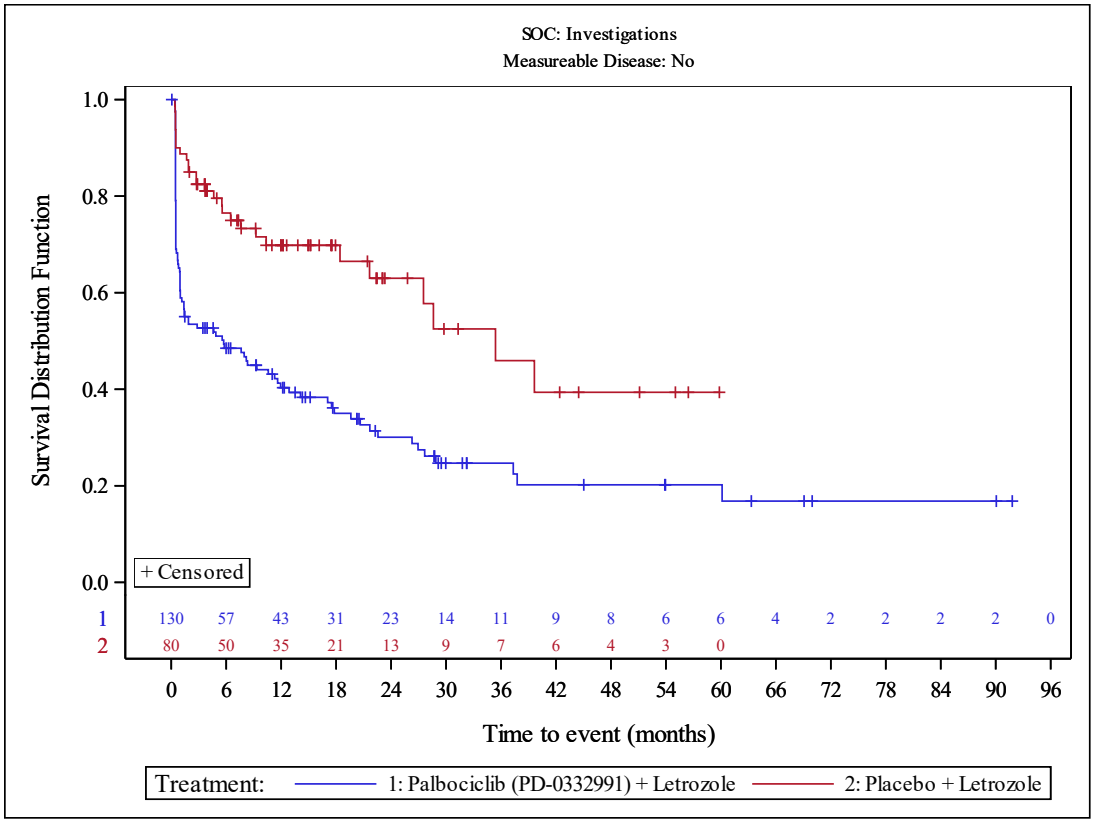
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



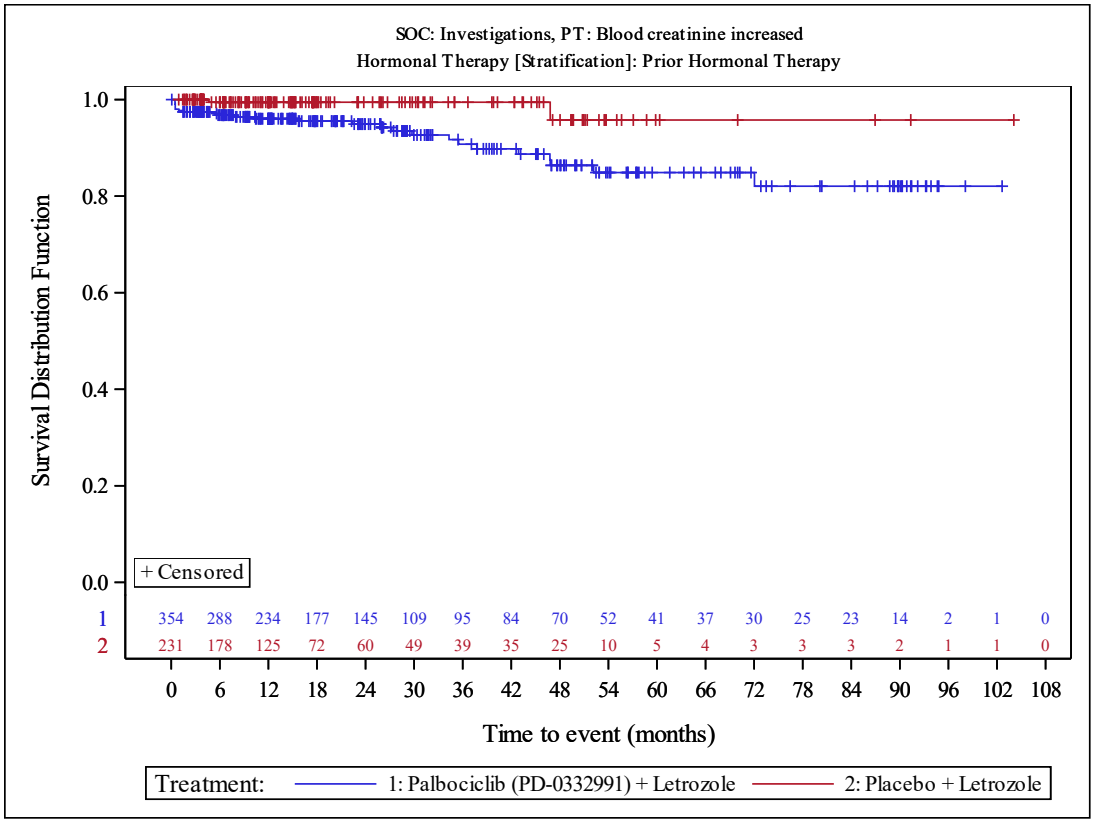
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



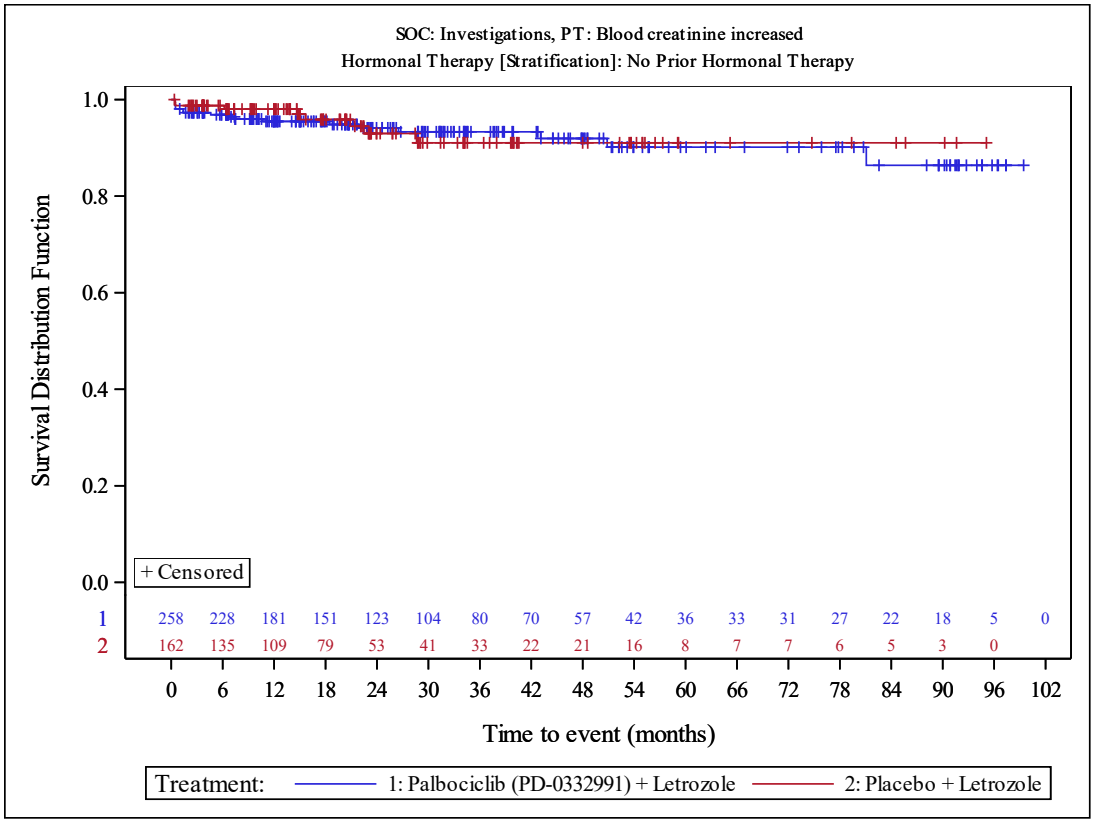
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



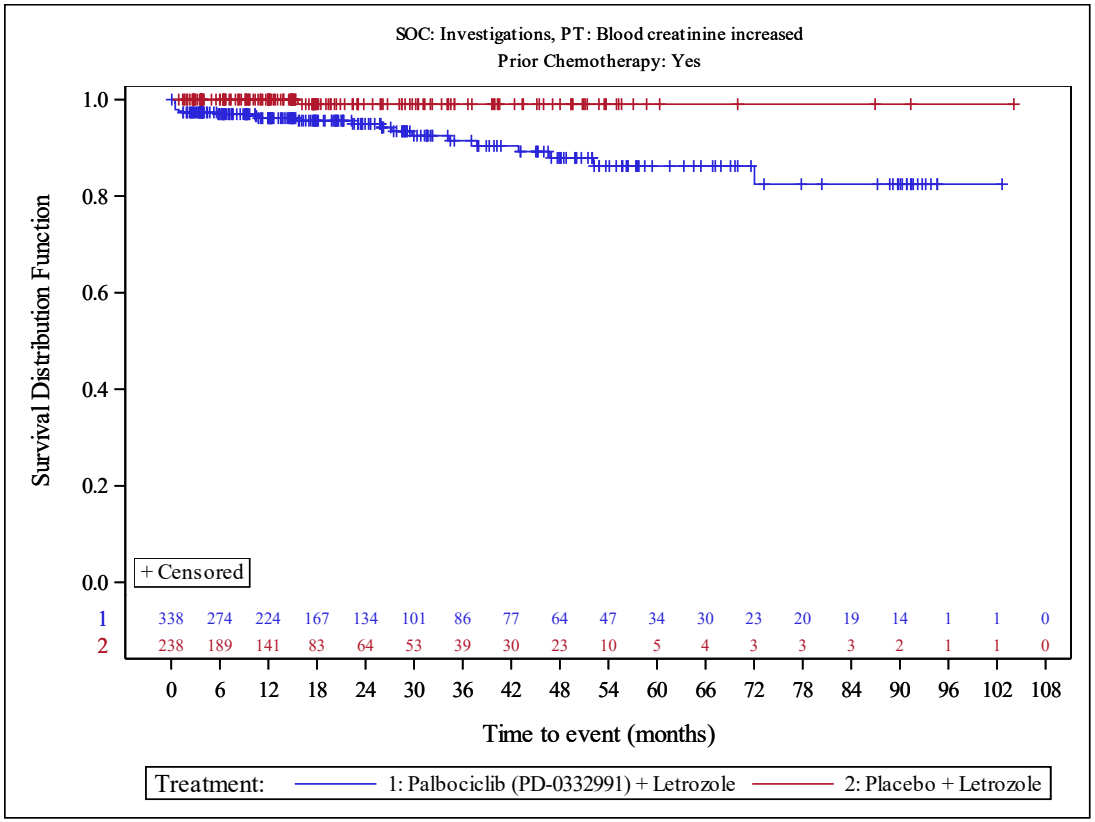
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



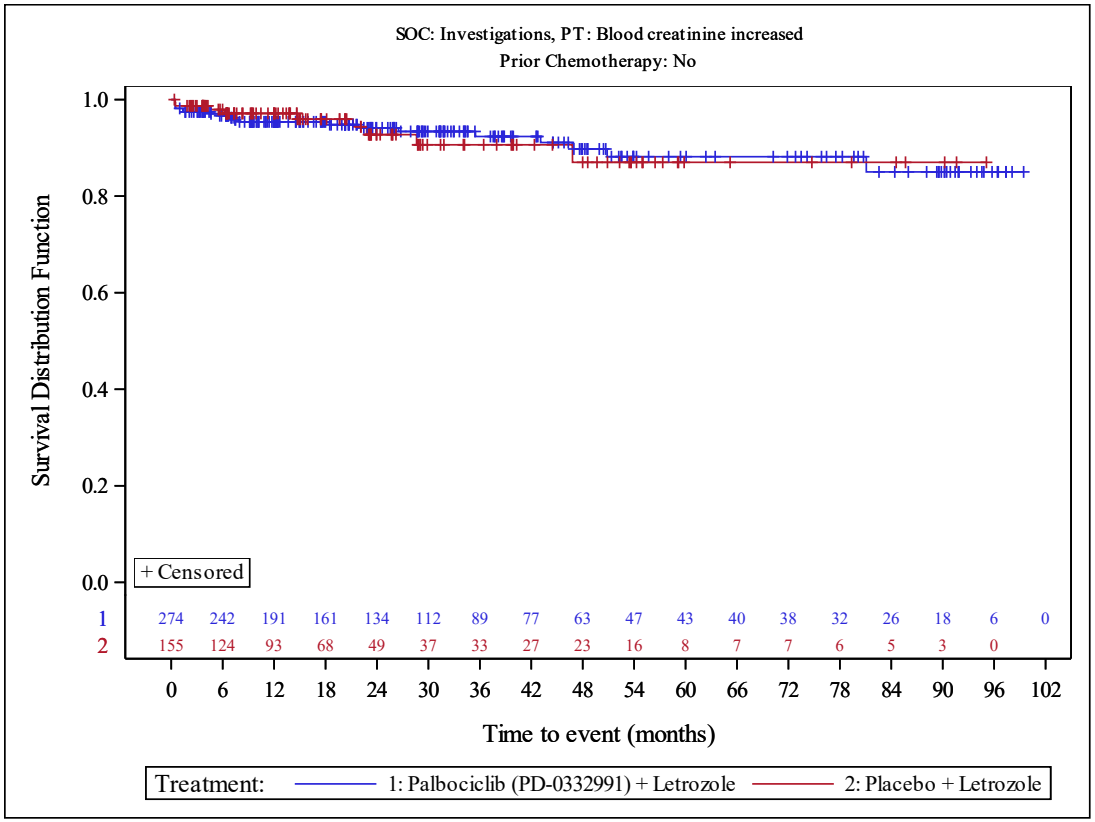
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



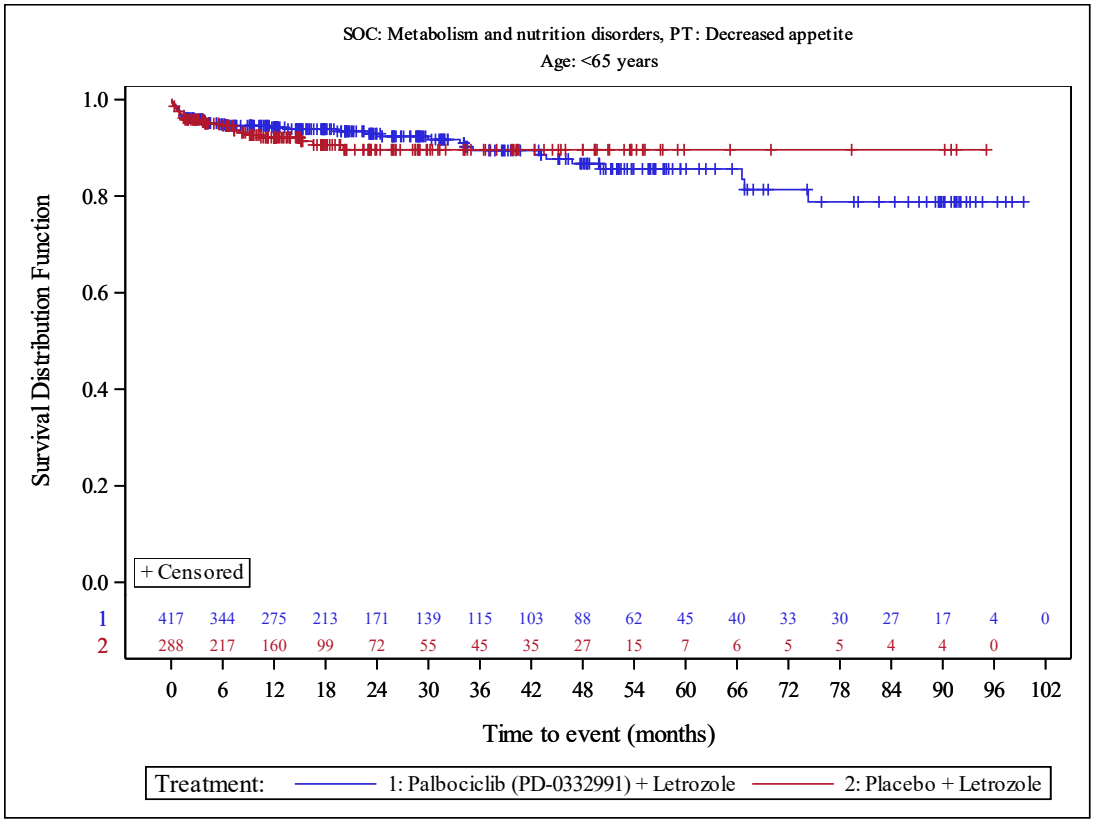
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



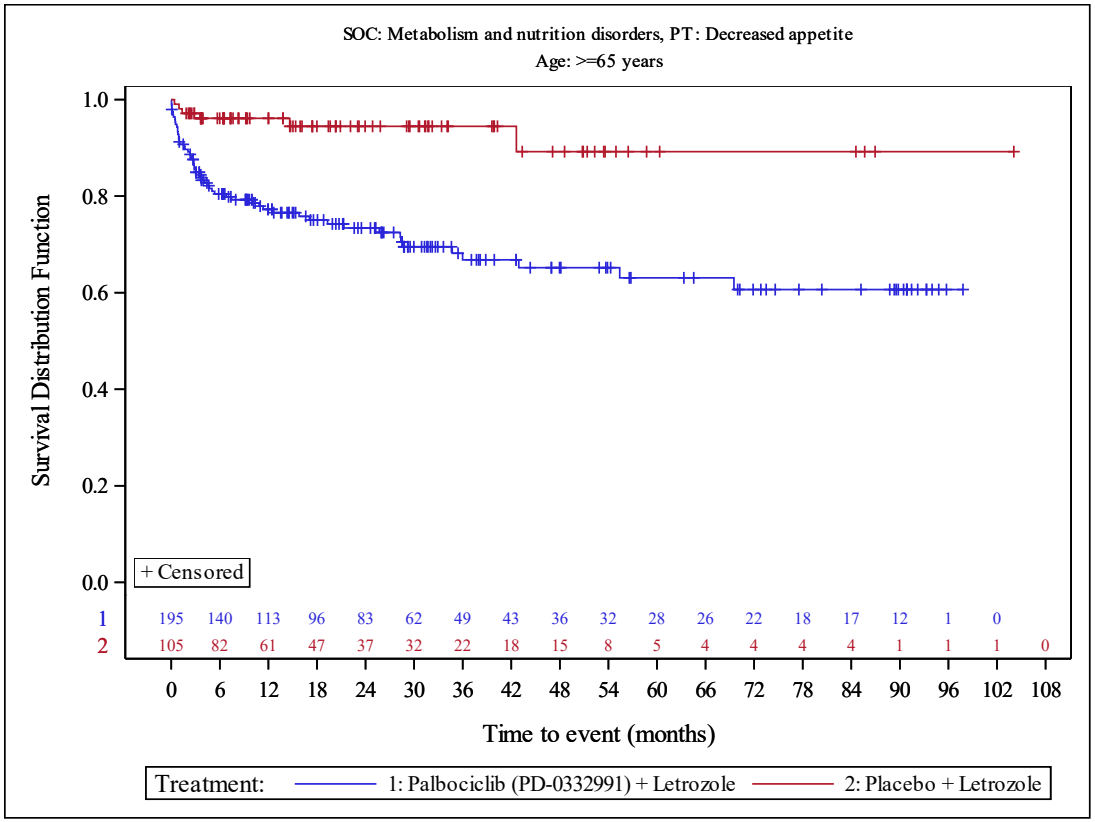
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



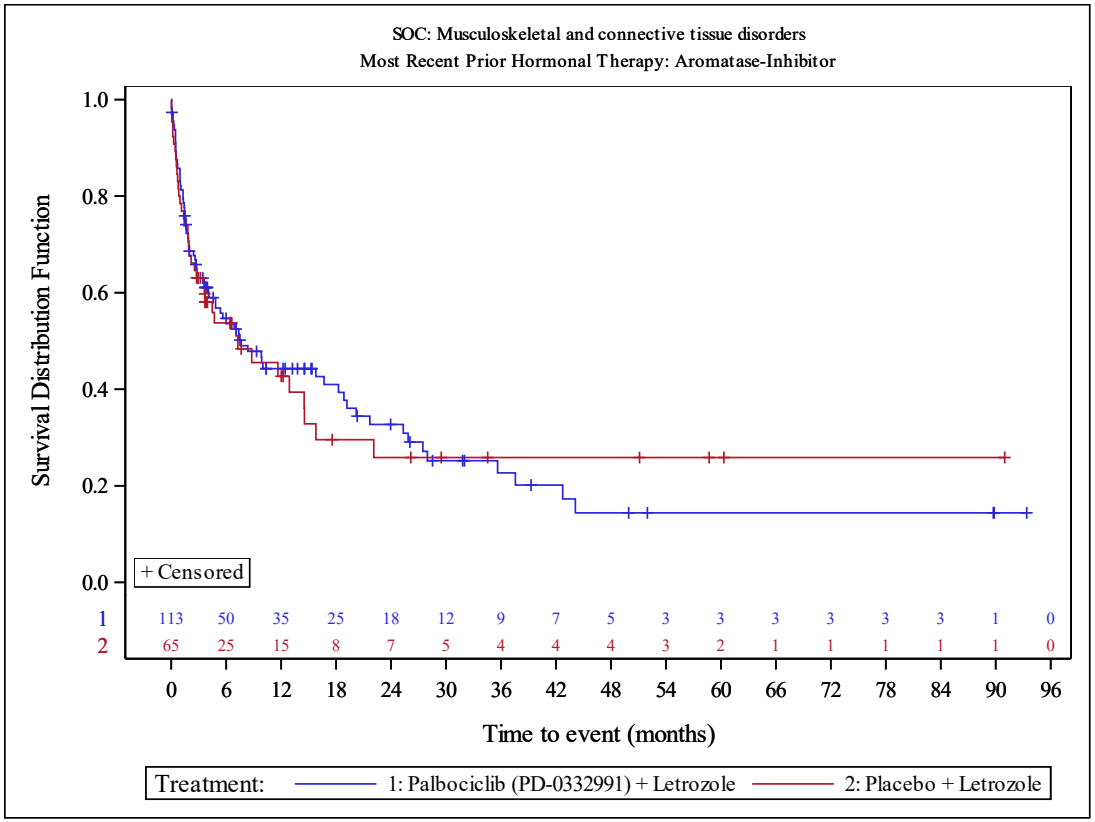
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



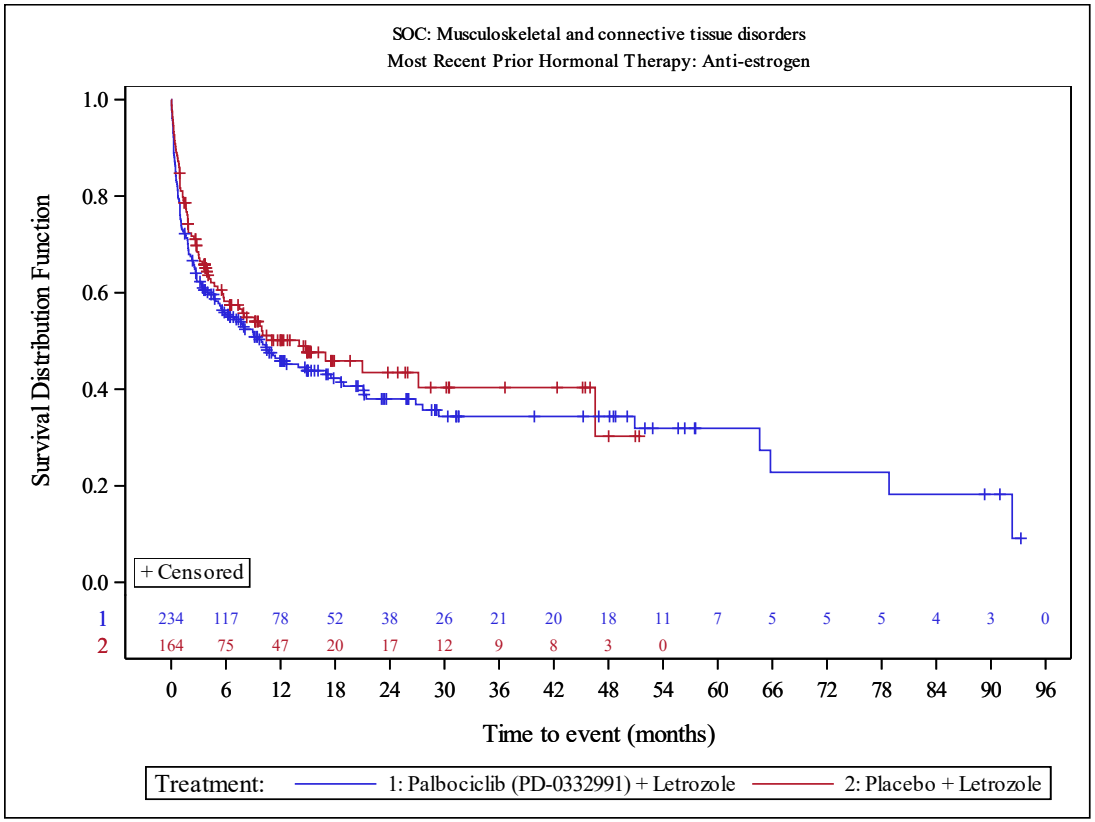
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



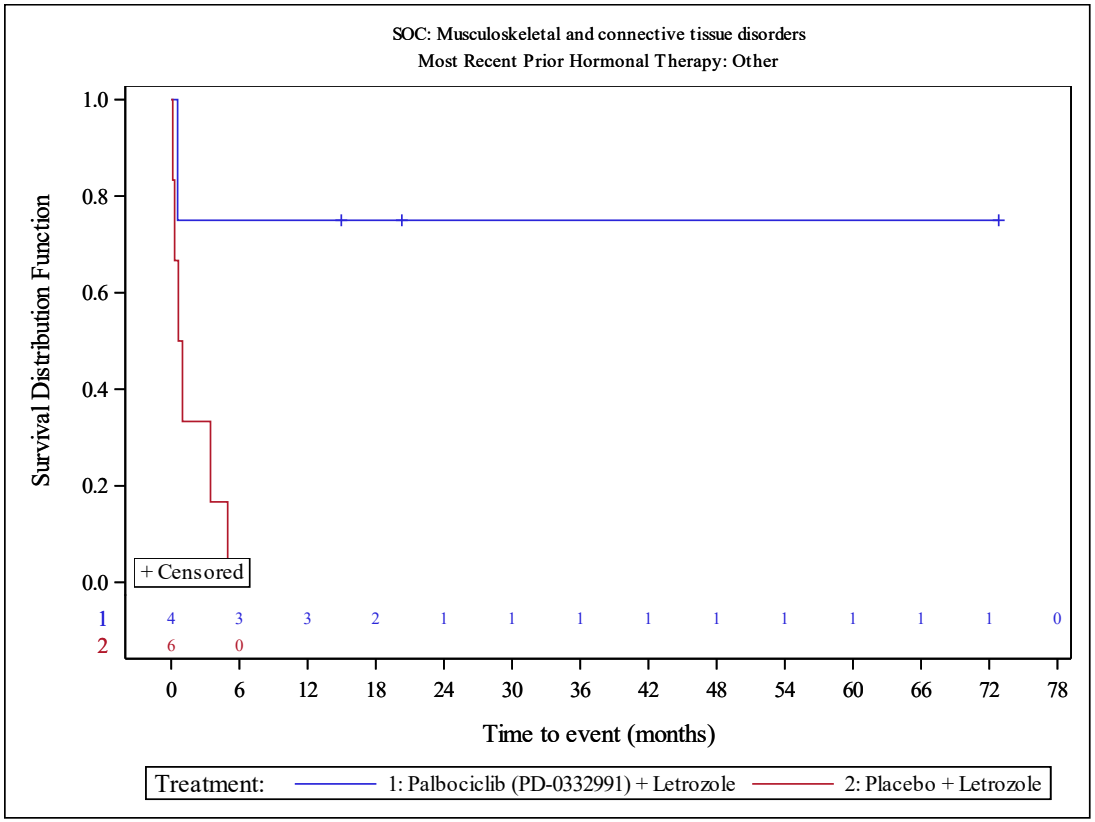
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



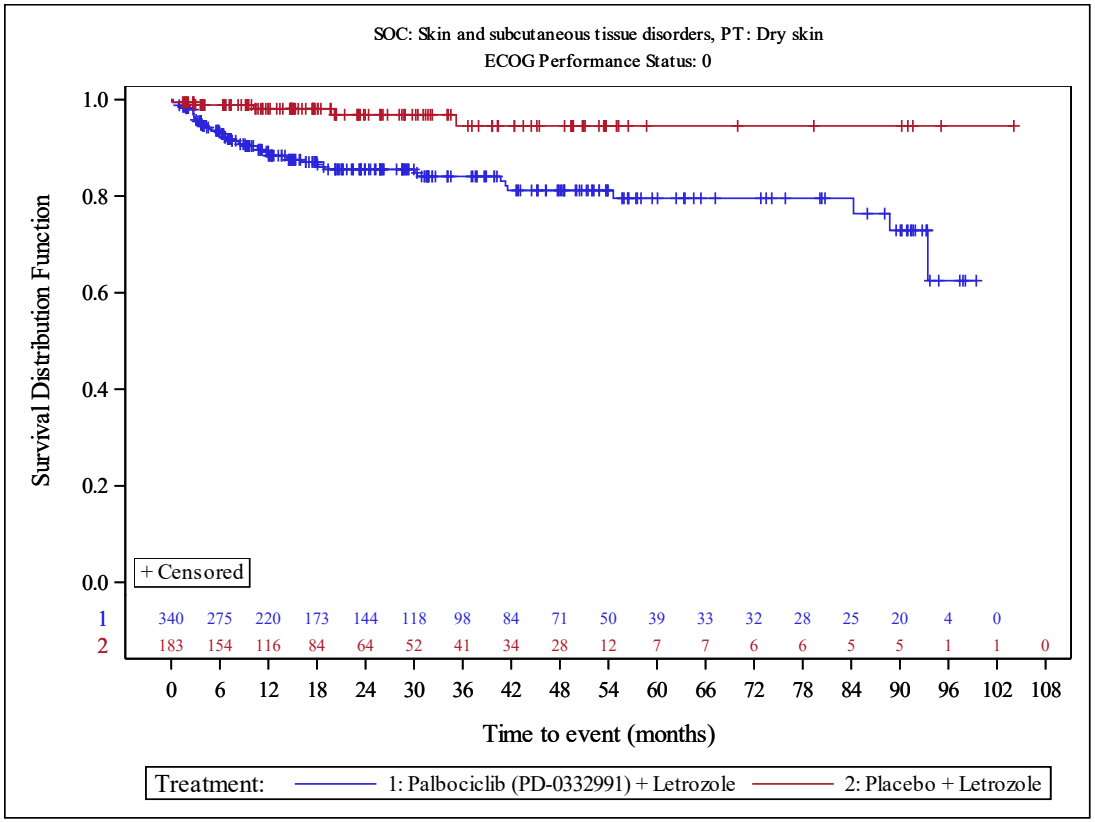
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



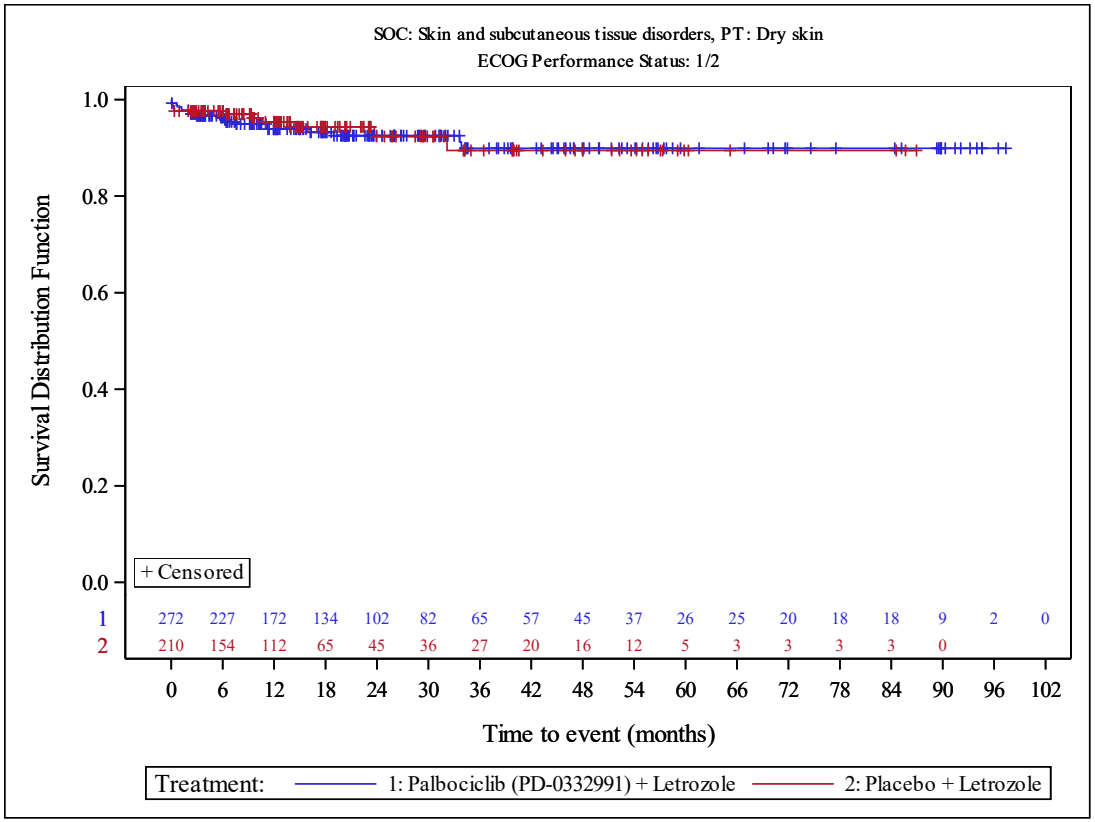
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



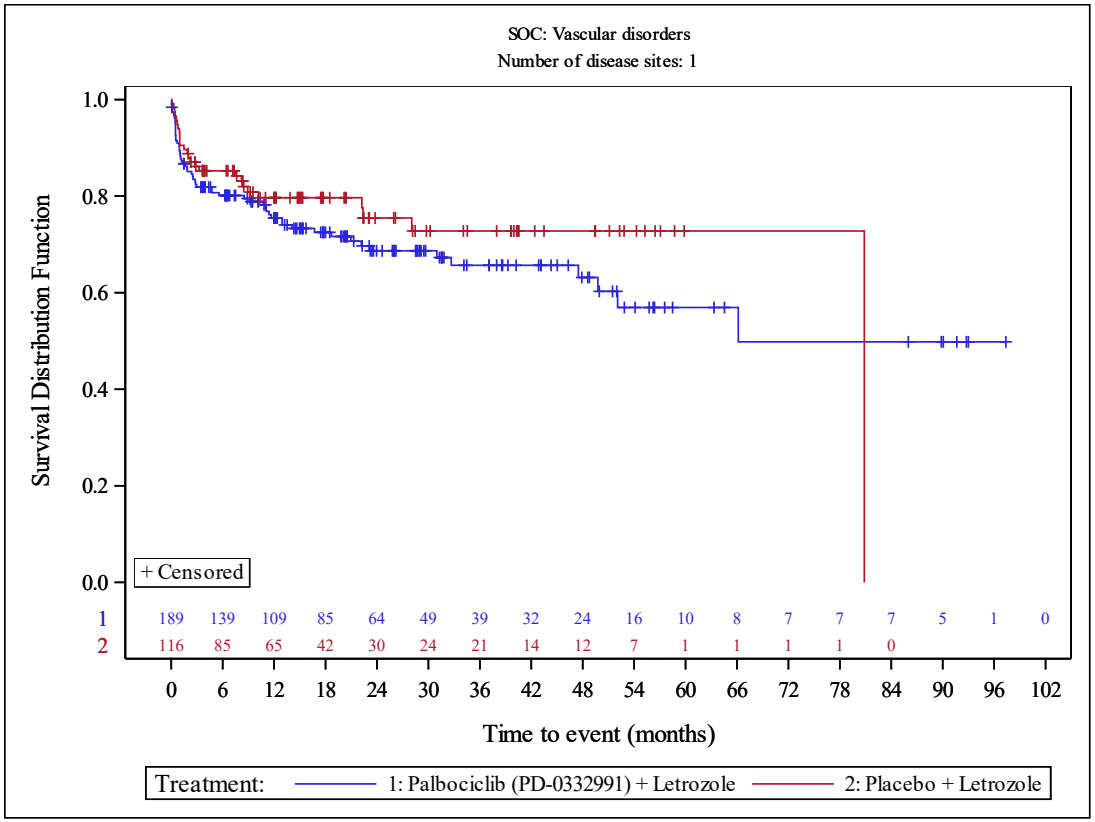
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



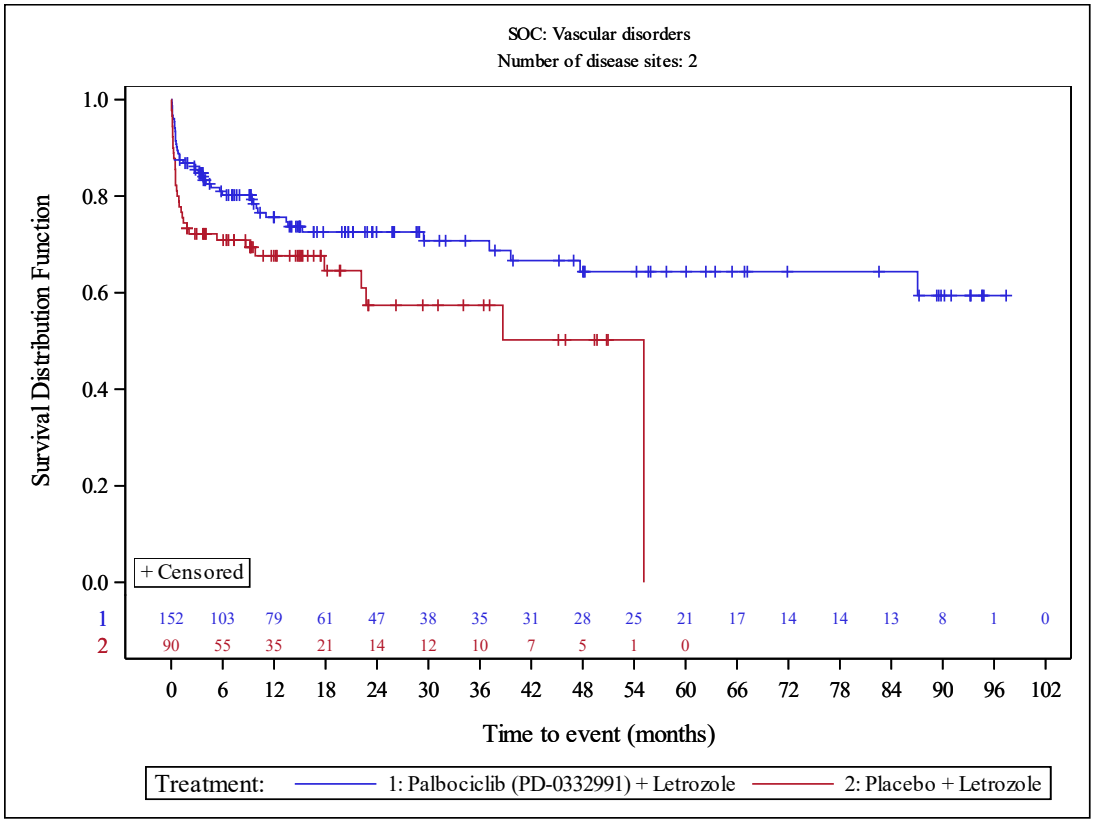
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



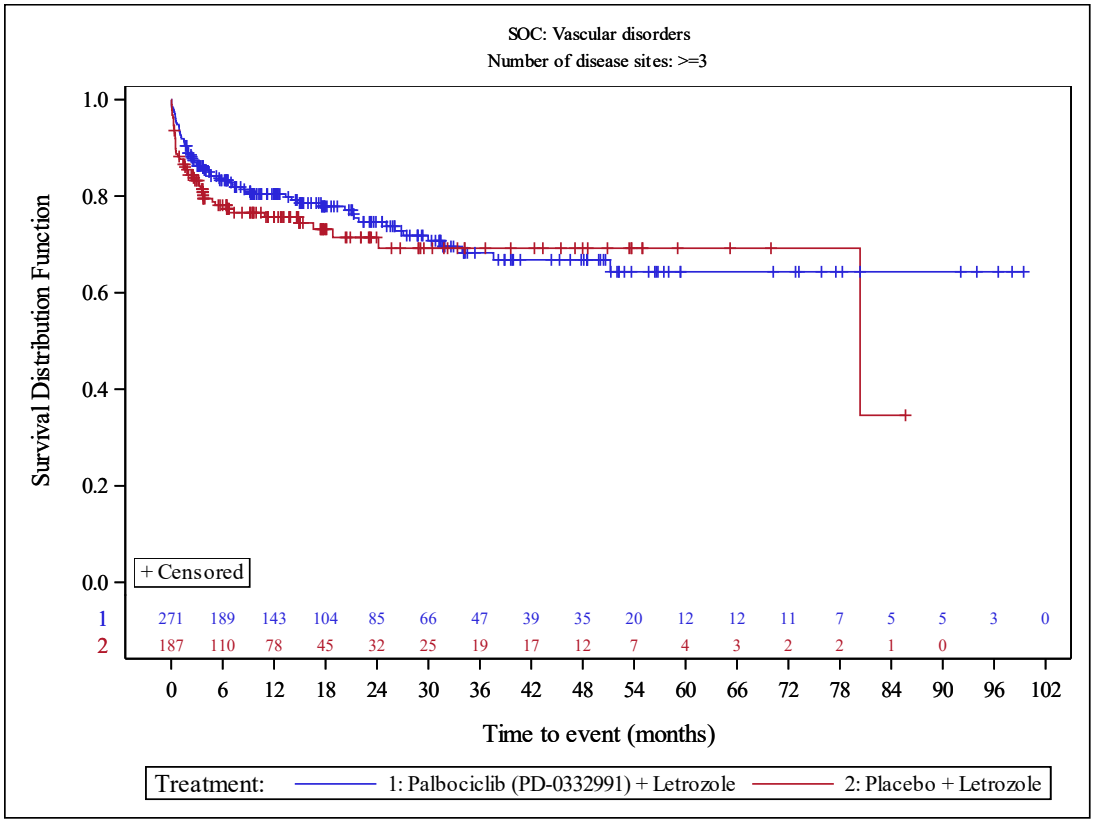
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



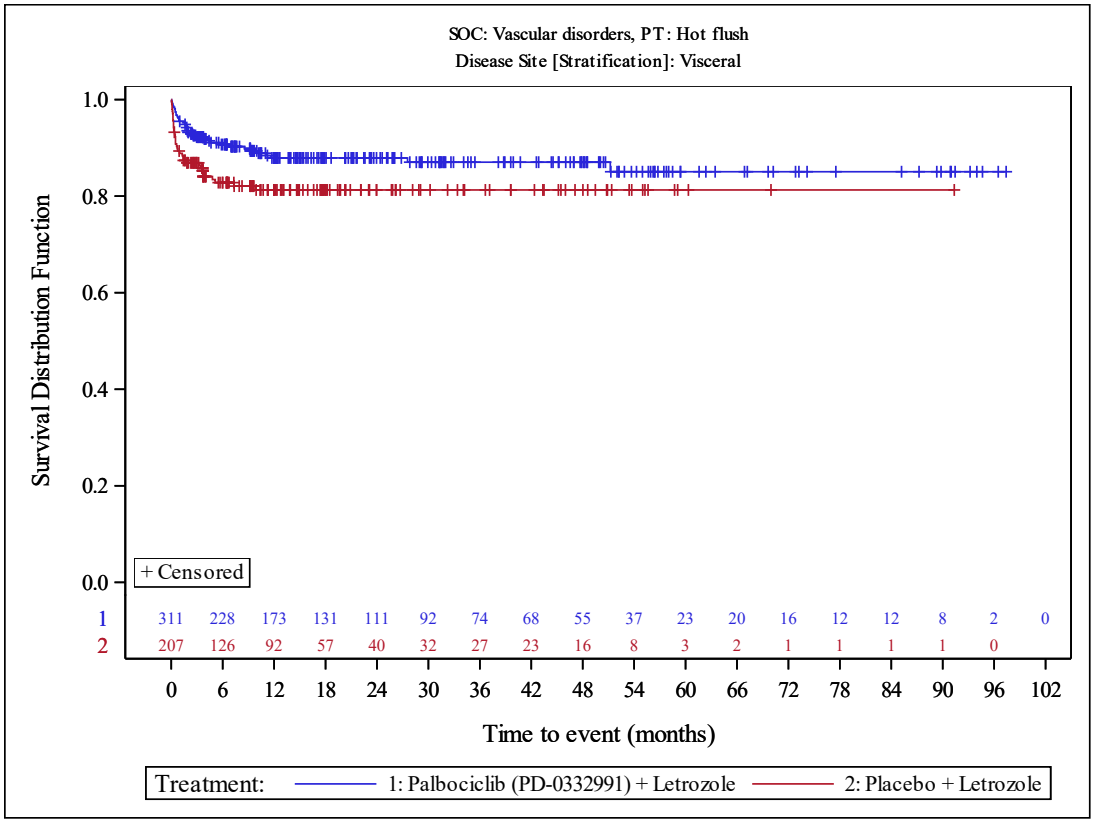
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



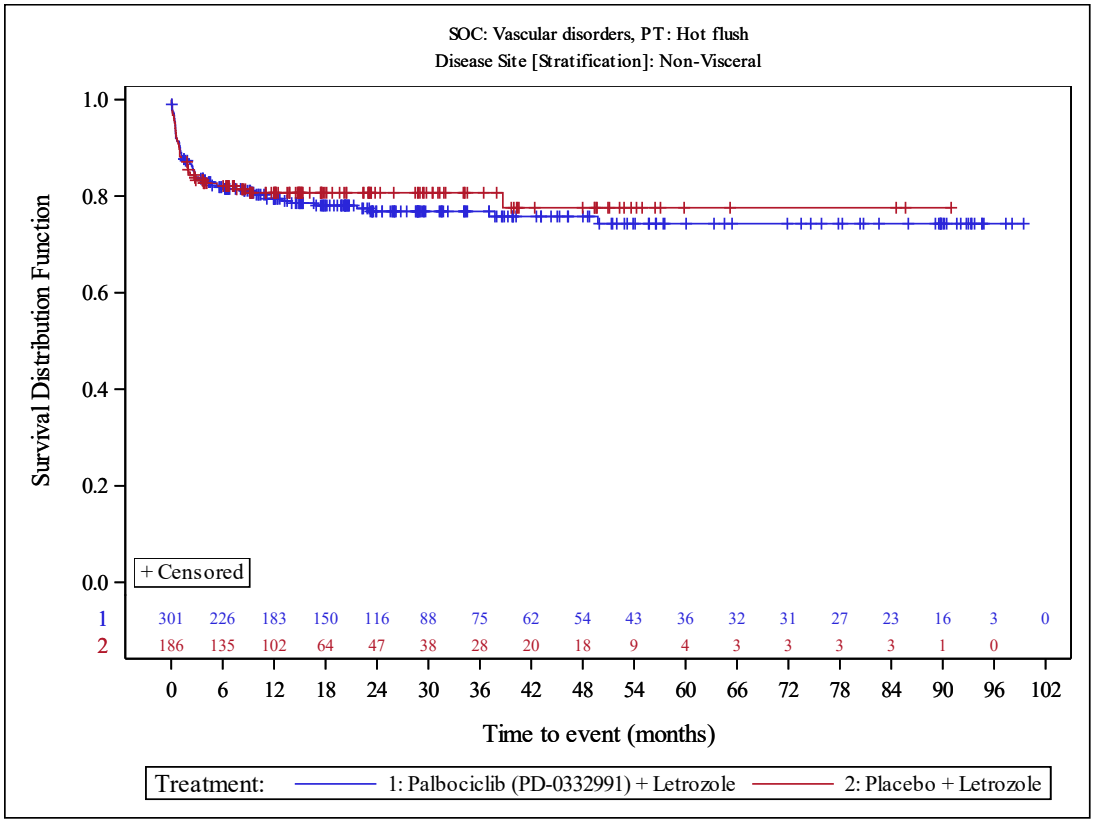
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



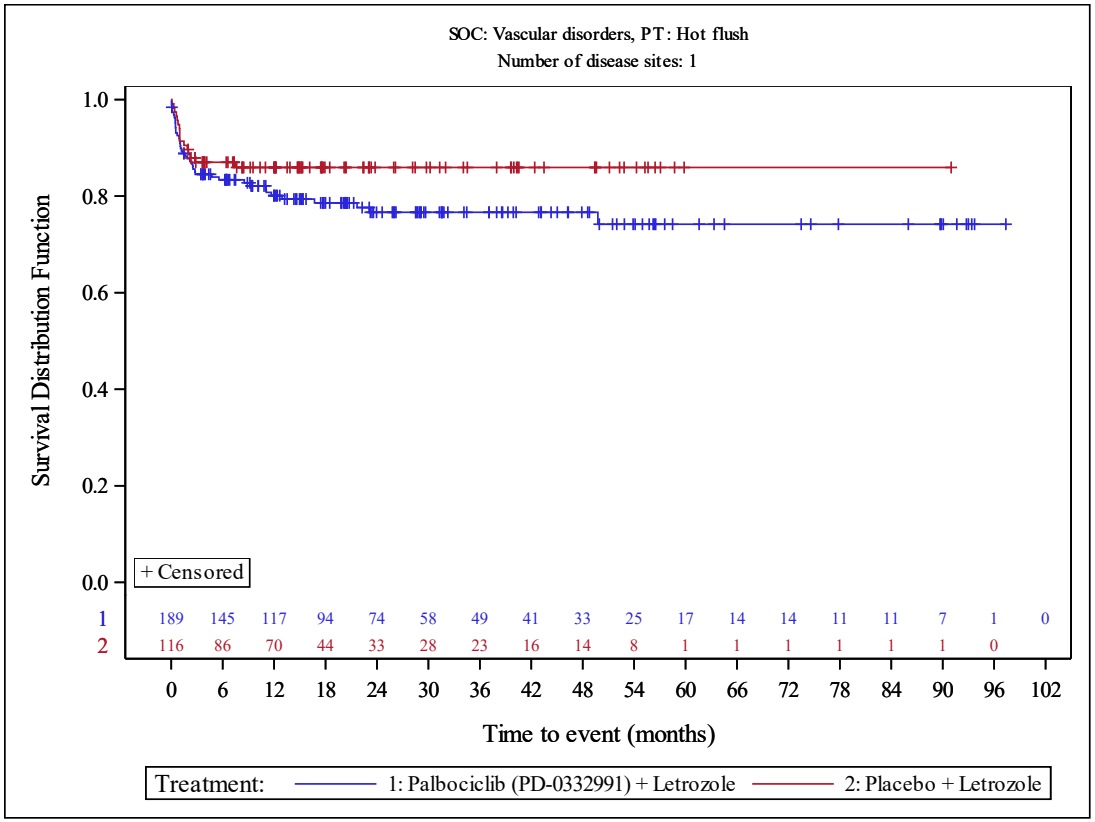
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



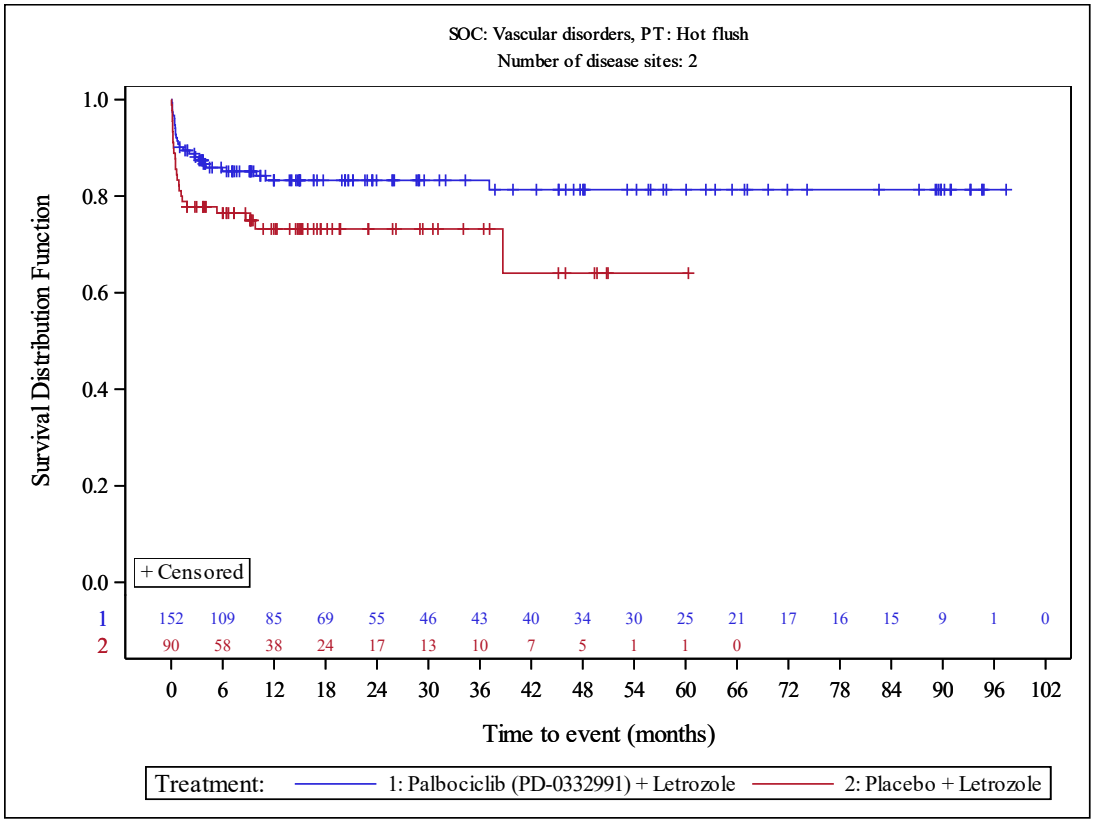
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



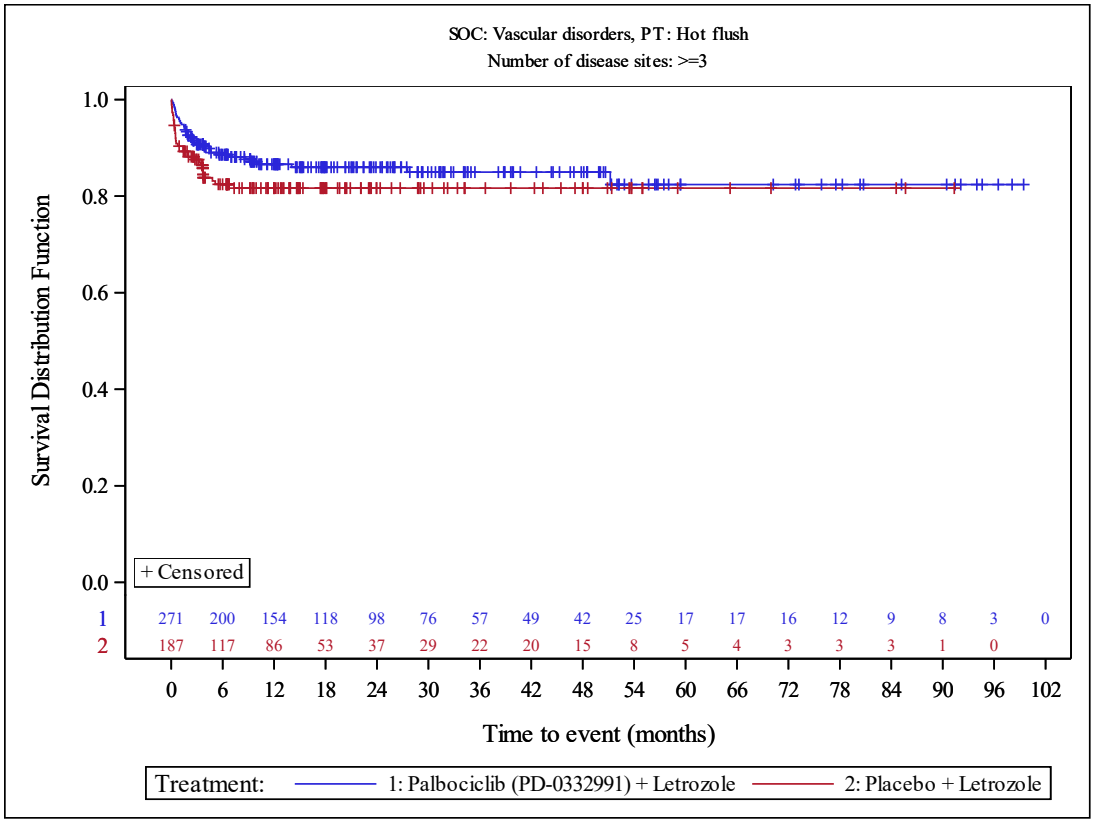
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Pfizer Inc
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
Overall Study population
Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Anhang 4-G 3: Forestplots zu Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

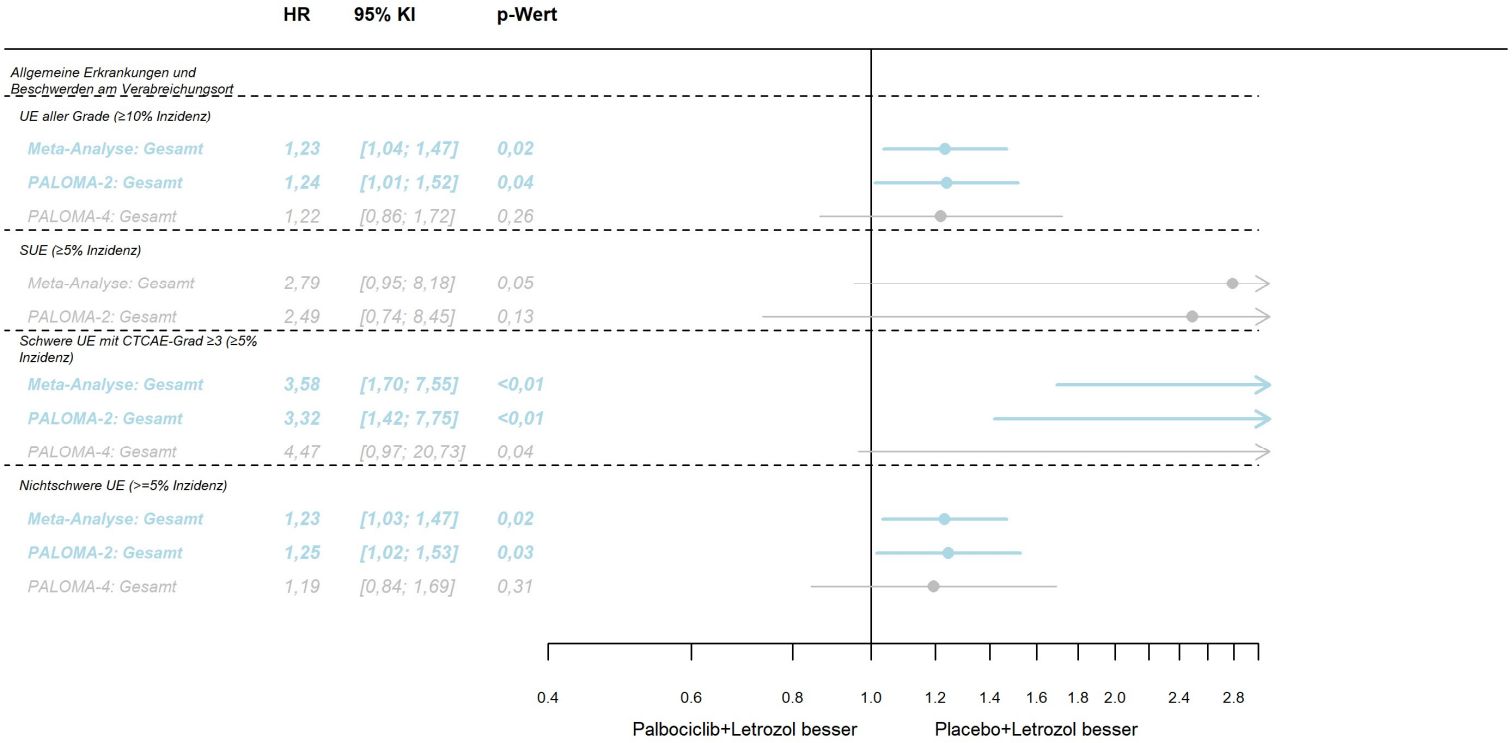


Abbildung 1: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

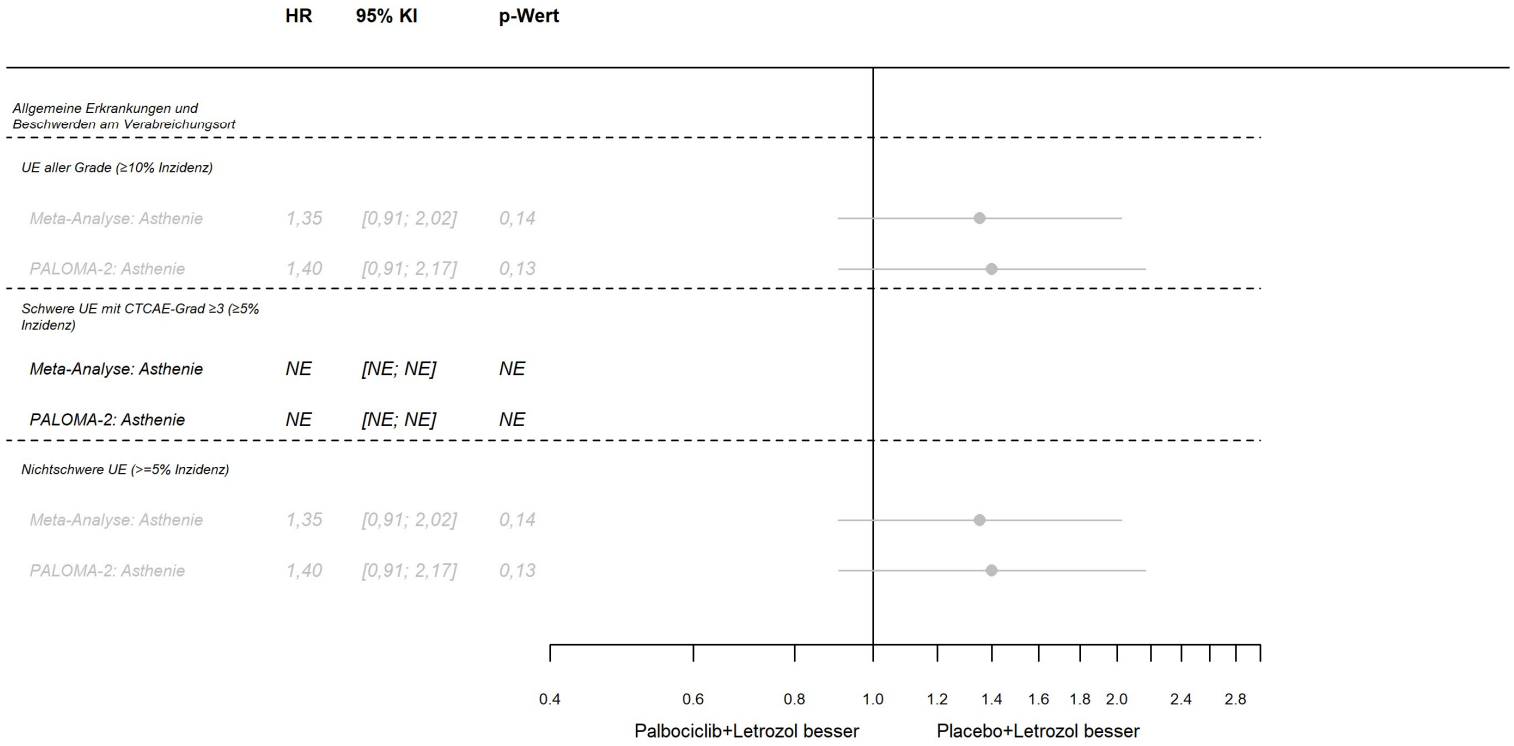


Abbildung 2: Forestplot für PT Asthenie aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

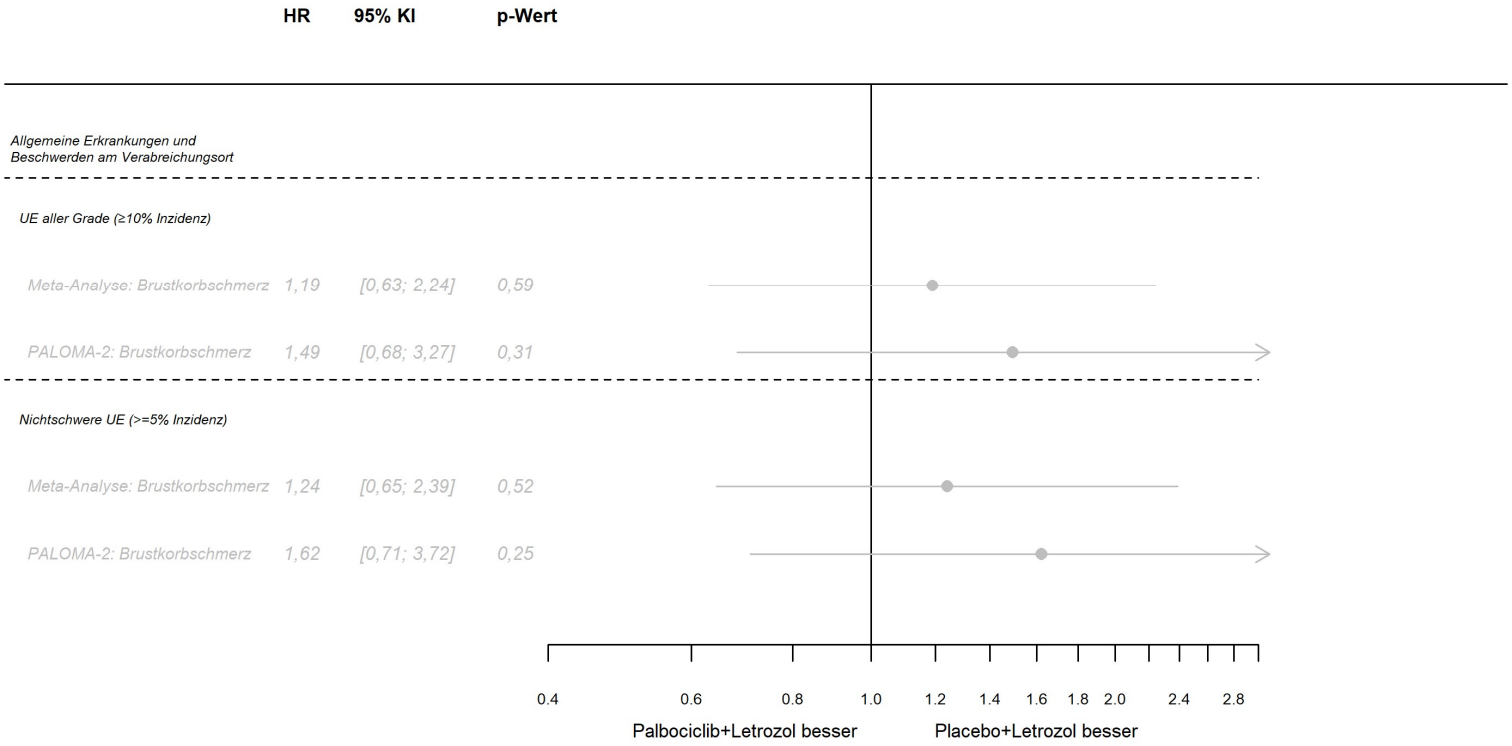


Abbildung 3: Forestplot für PT Brustkorbschmerz aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

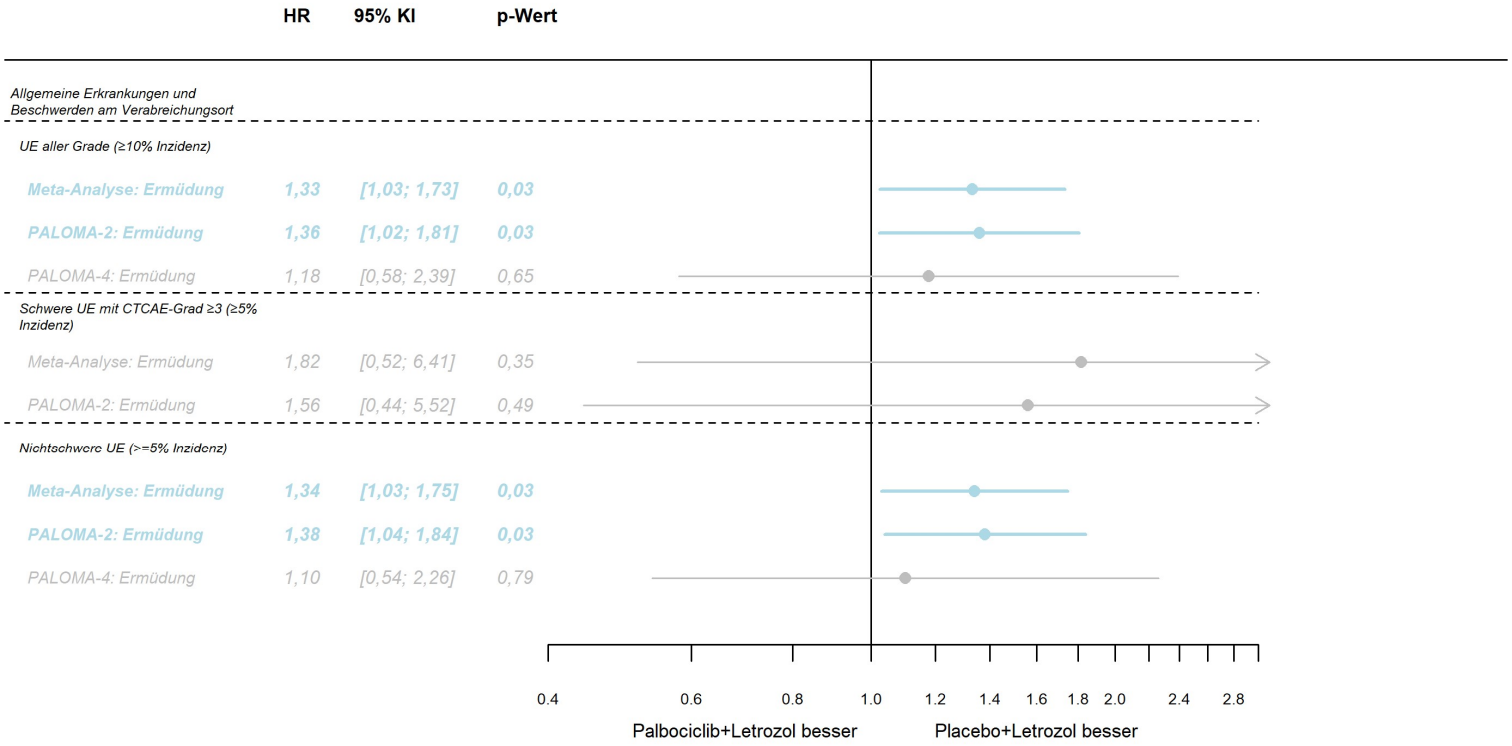


Abbildung 4: Forestplot für PT Ermüdung aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

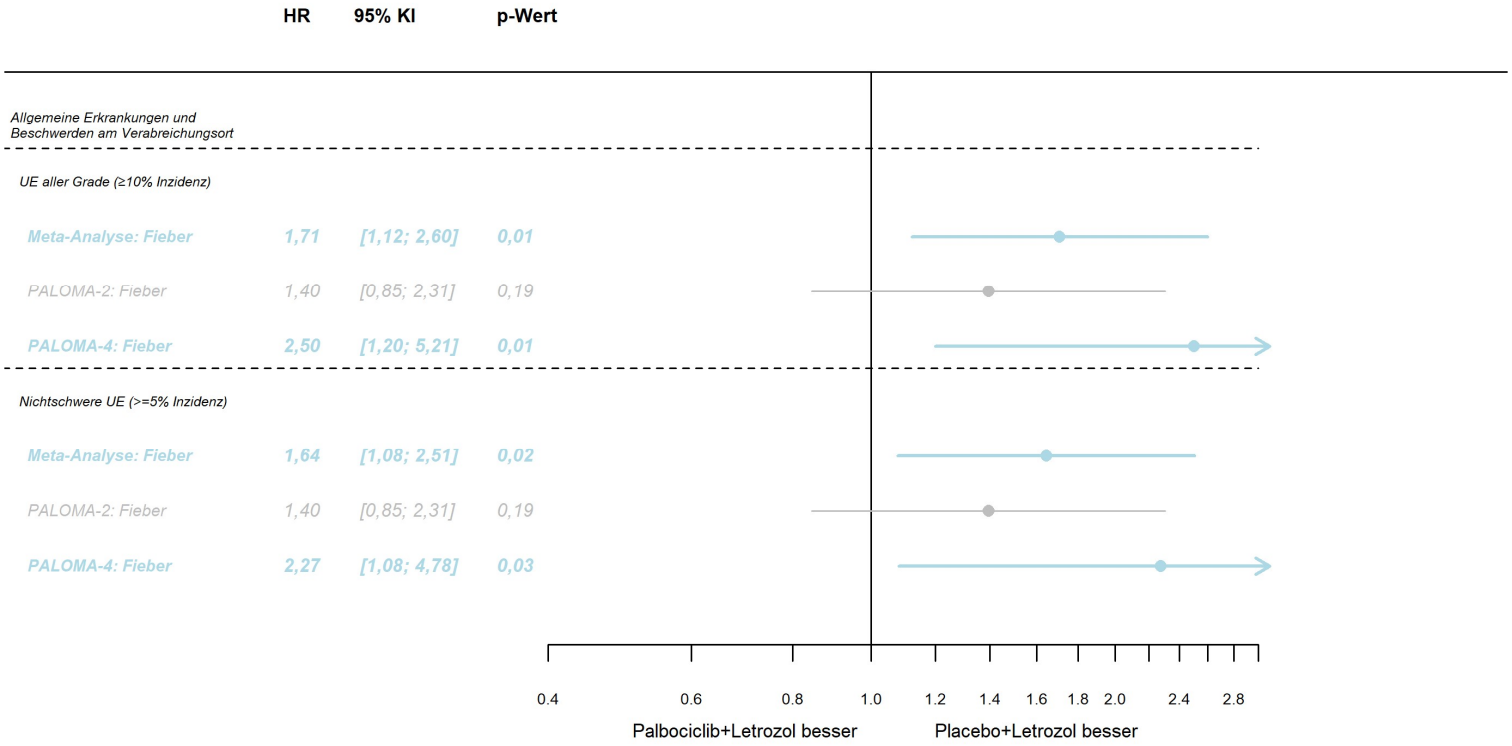


Abbildung 5: Forestplot für PT Fieber aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

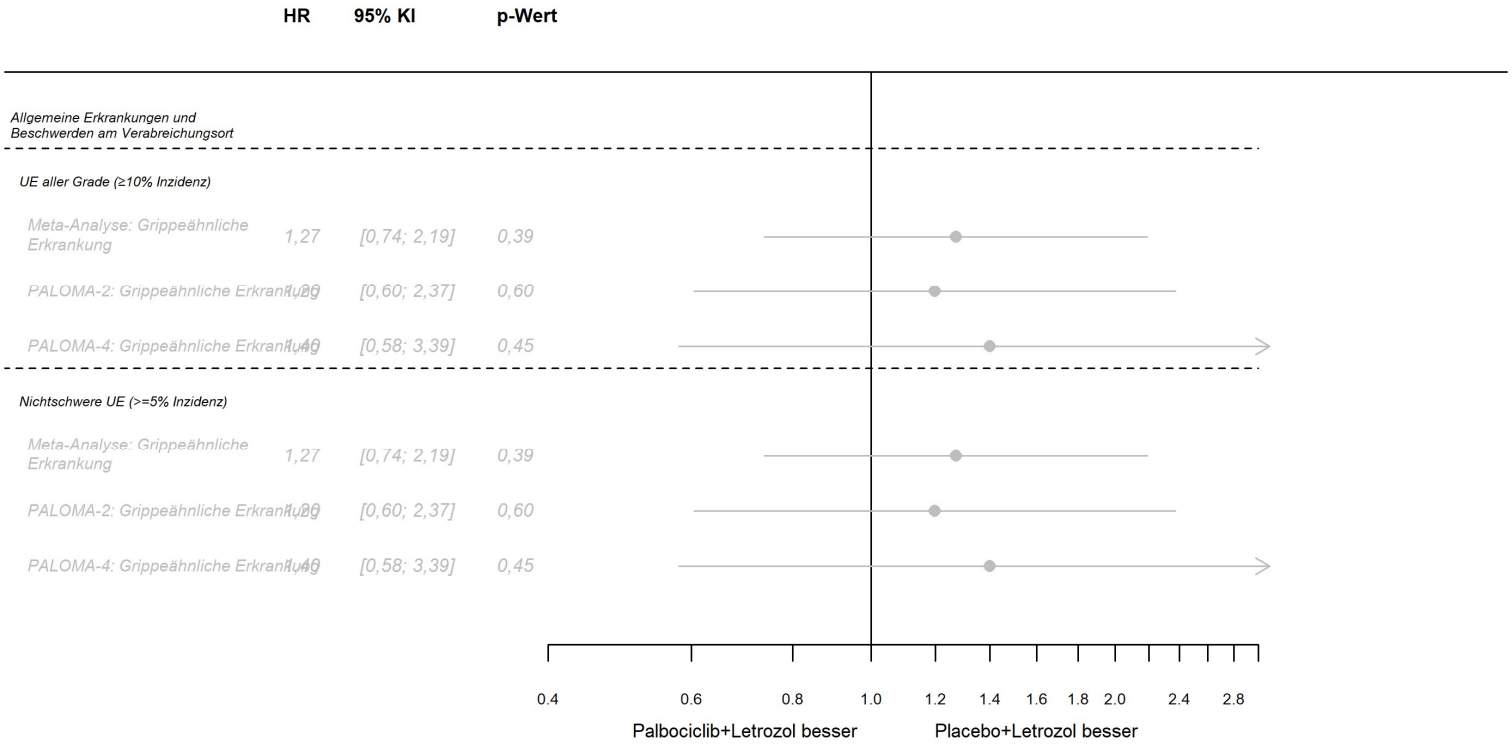


Abbildung 6: Forestplot für PT Grippeähnliche Erkrankung aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

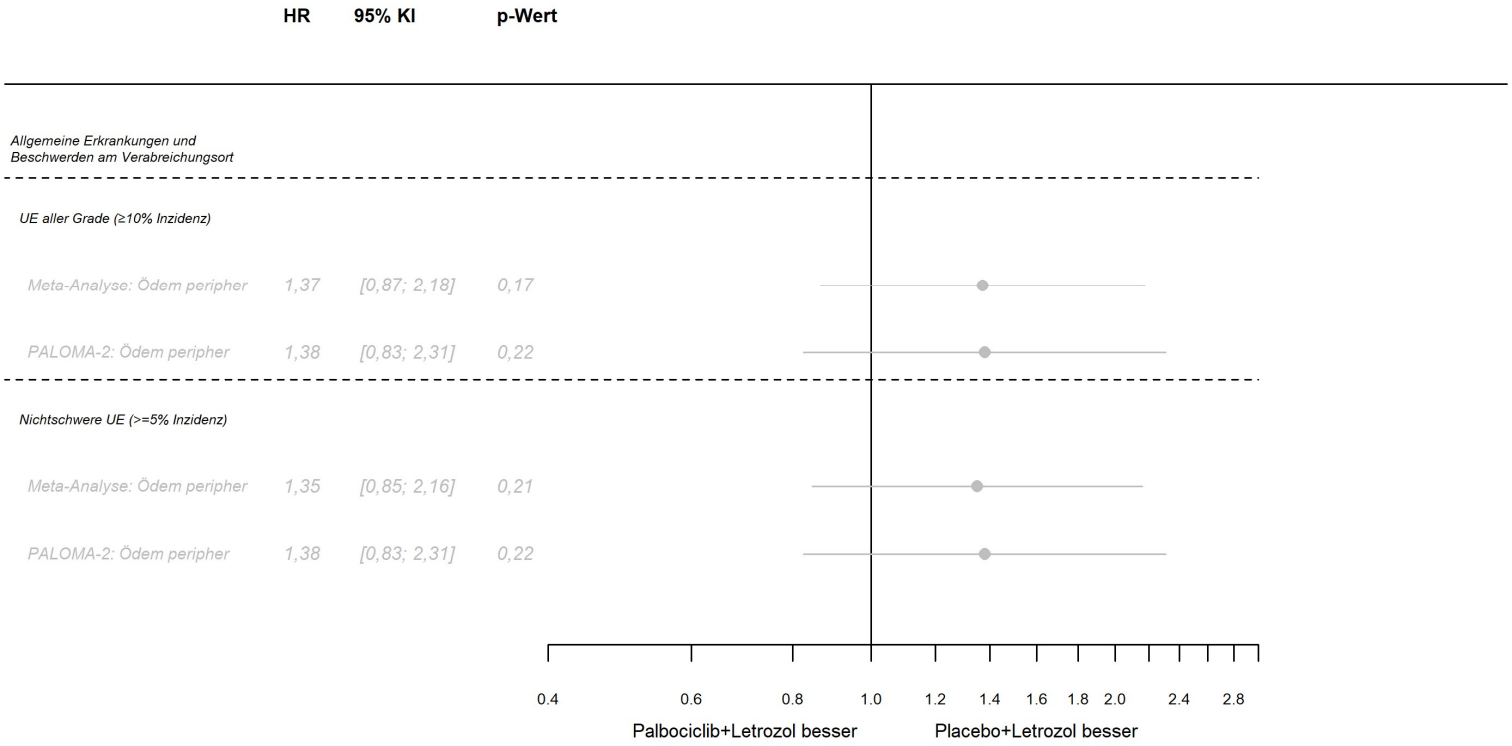


Abbildung 7: Forestplot für PT Ödem peripher aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

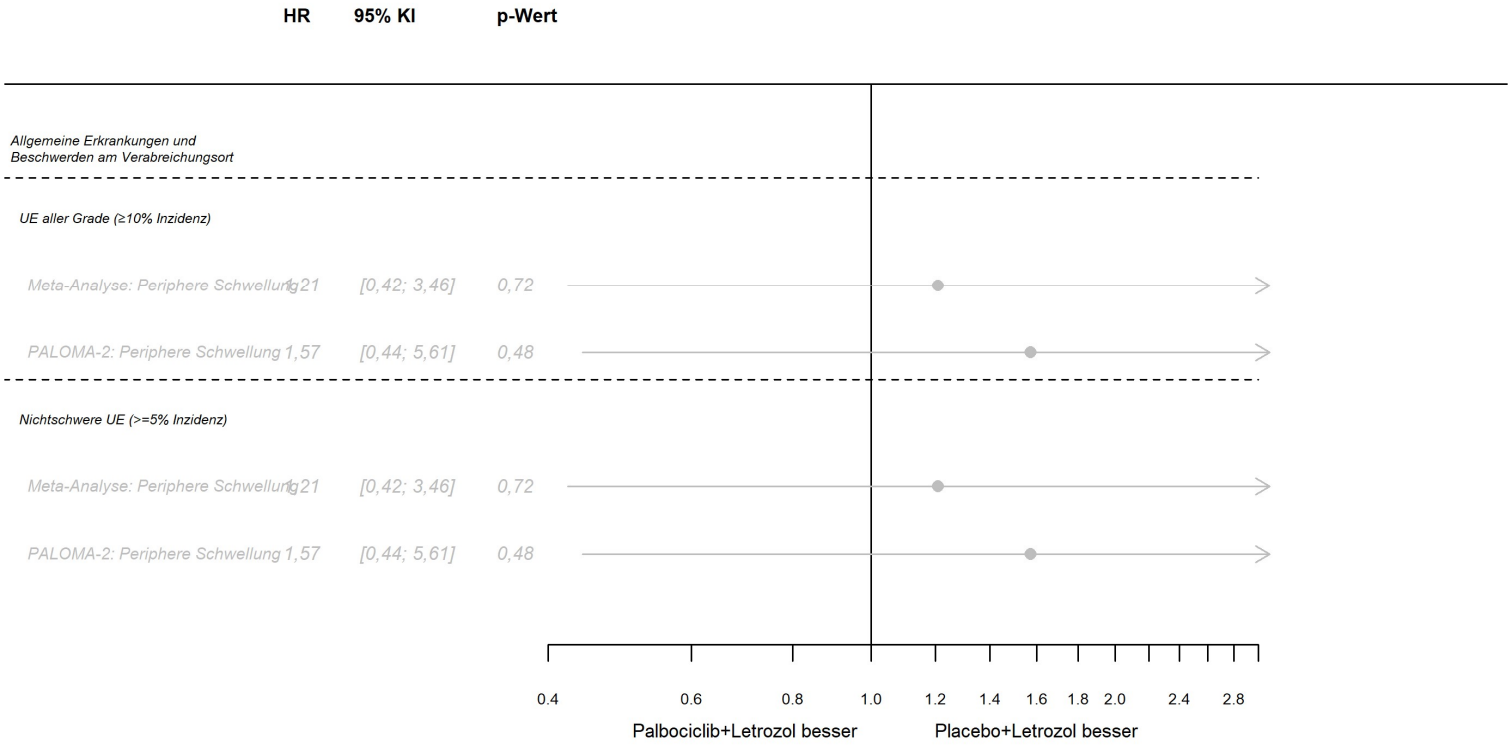


Abbildung 8: Forestplot für PT Periphere Schwellung aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

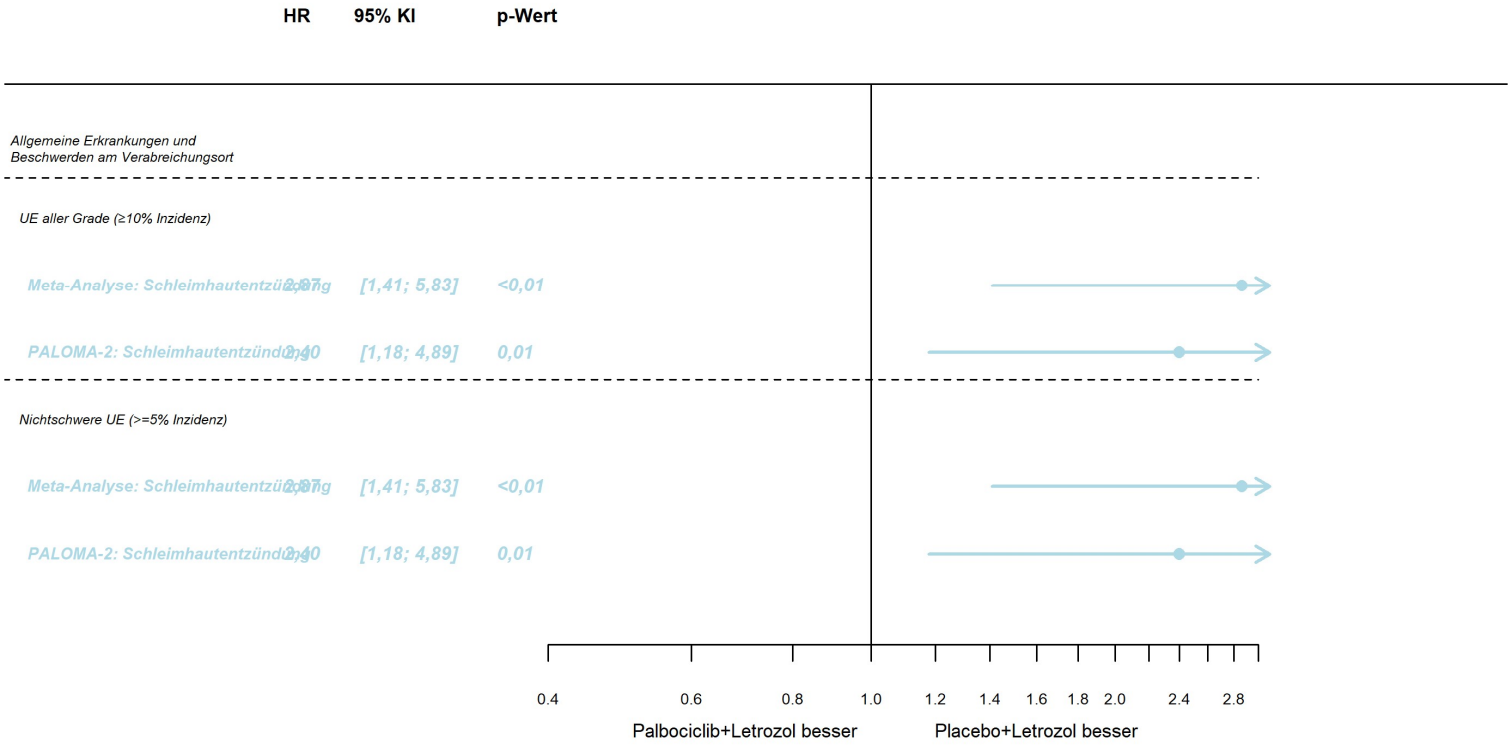


Abbildung 9: Forestplot für PT Schleimhautentzündung aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

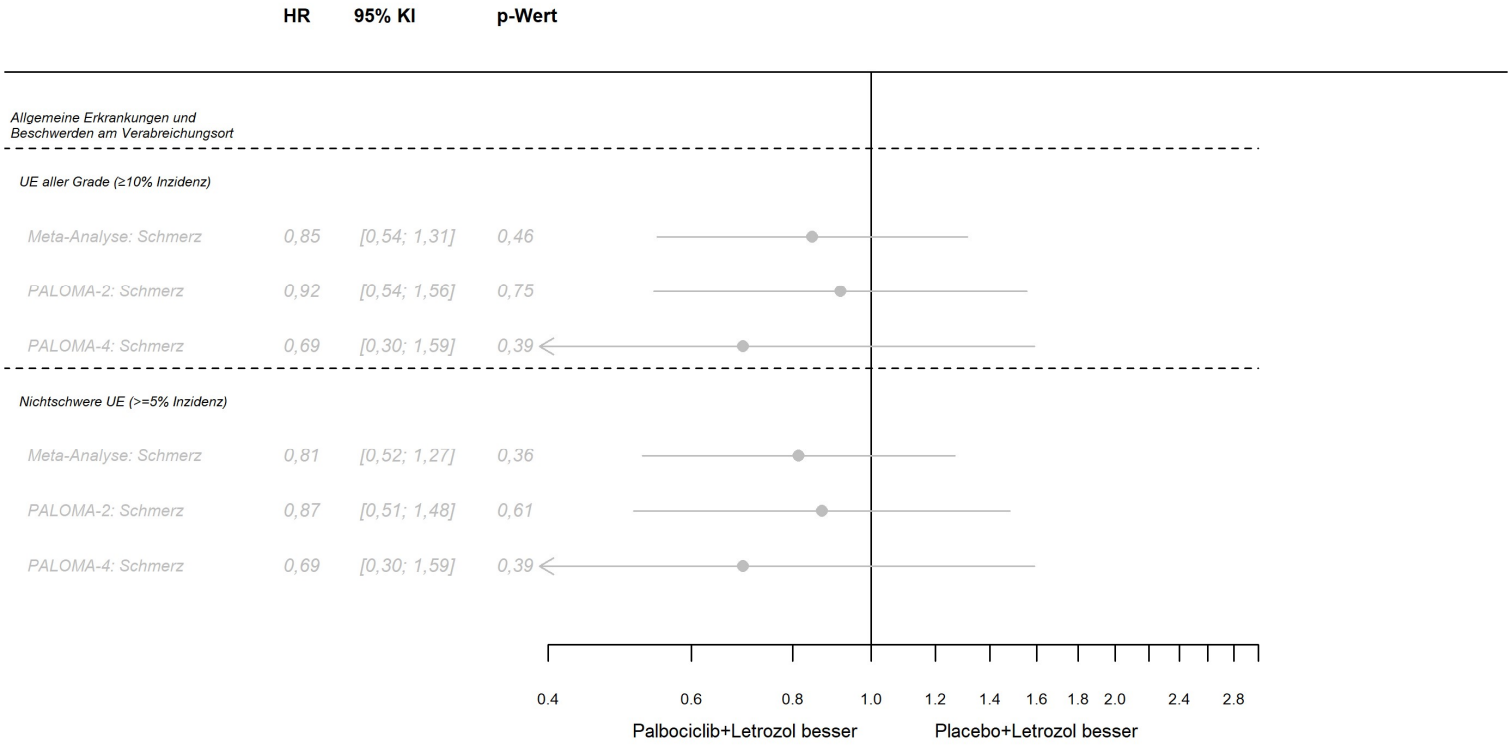


Abbildung 10: Forestplot für PT Schmerz aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

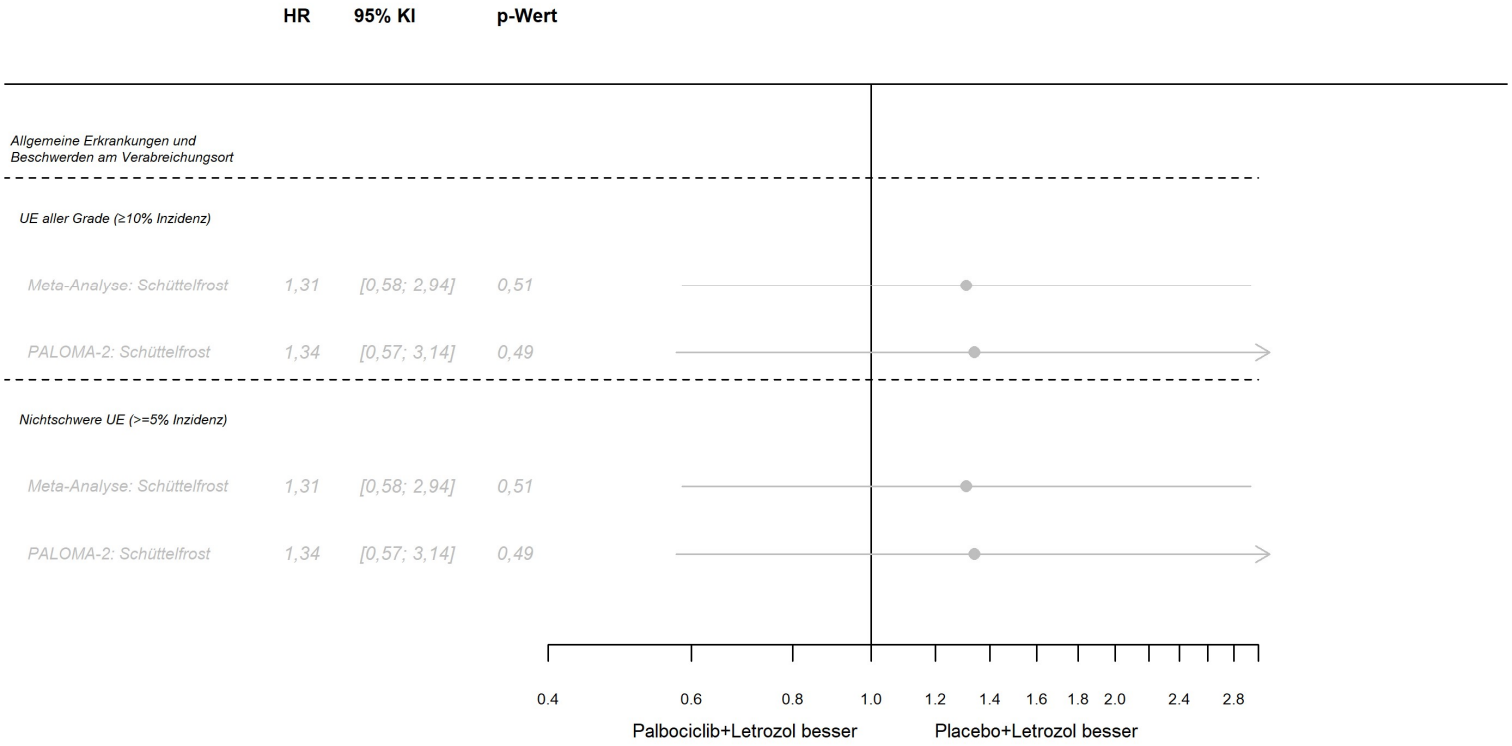


Abbildung 11: Forestplot für PT Schüttelfrost aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

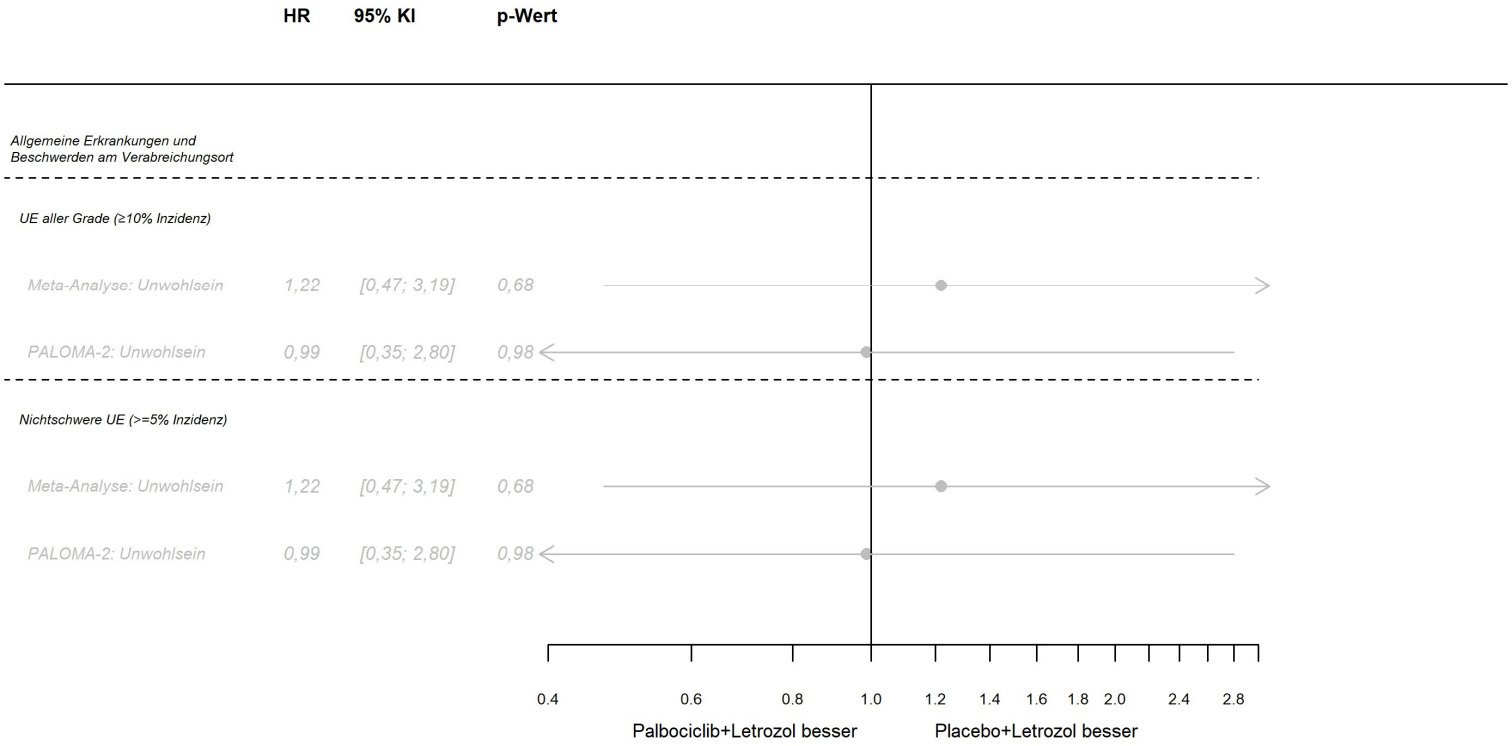


Abbildung 12: Forestplot für PT Unwohlsein aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

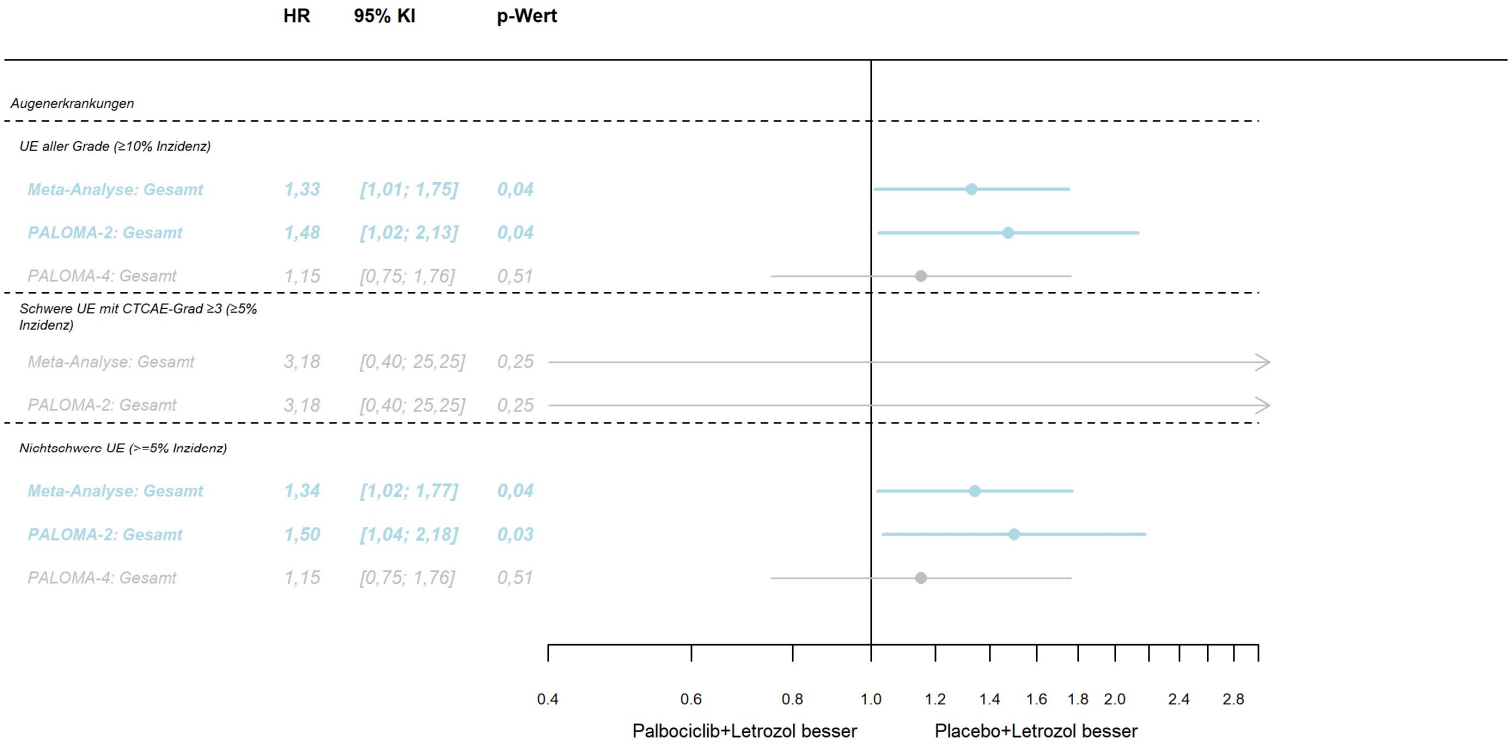


Abbildung 13: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

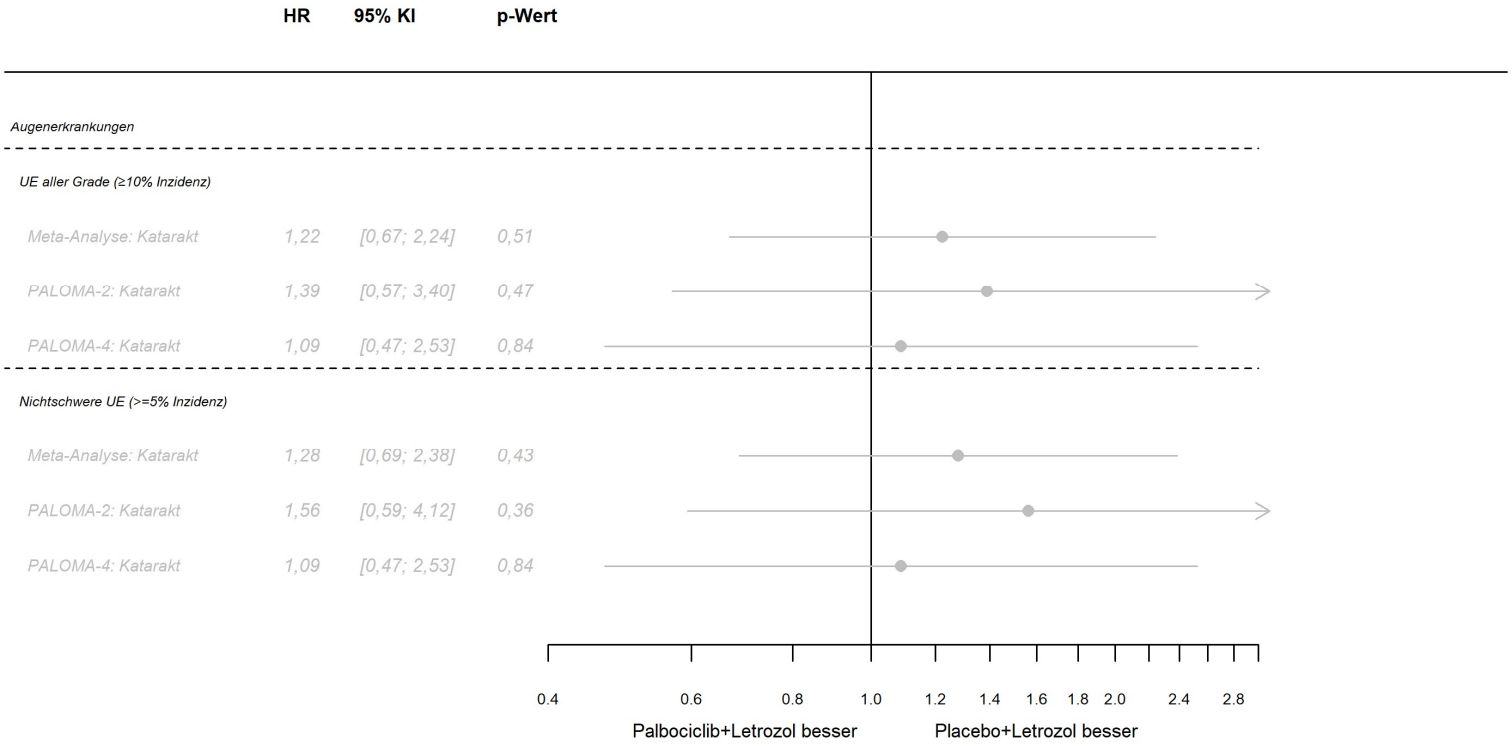


Abbildung 14: Forestplot für PT Katarakt aus SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

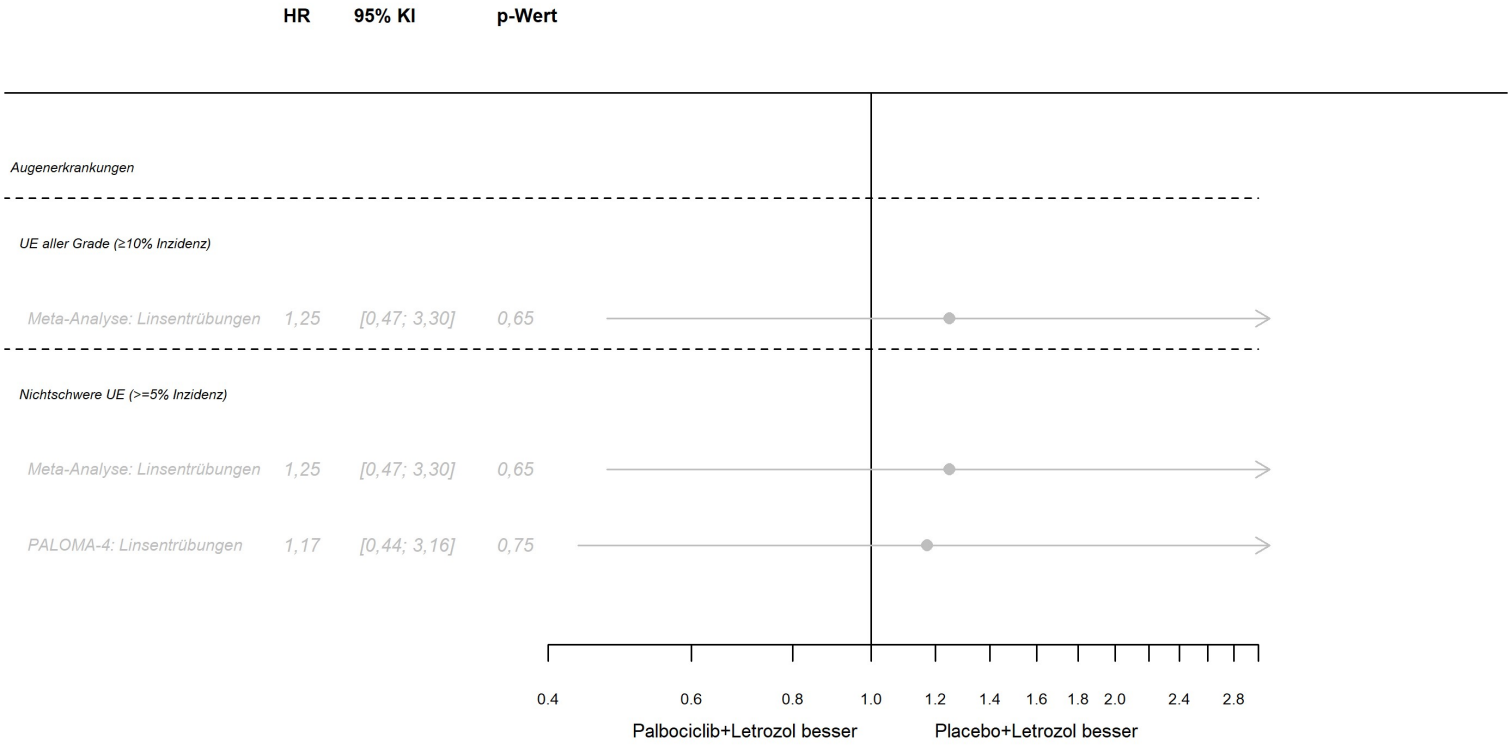


Abbildung 15: Forestplot für PT Linsentrübungen aus SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

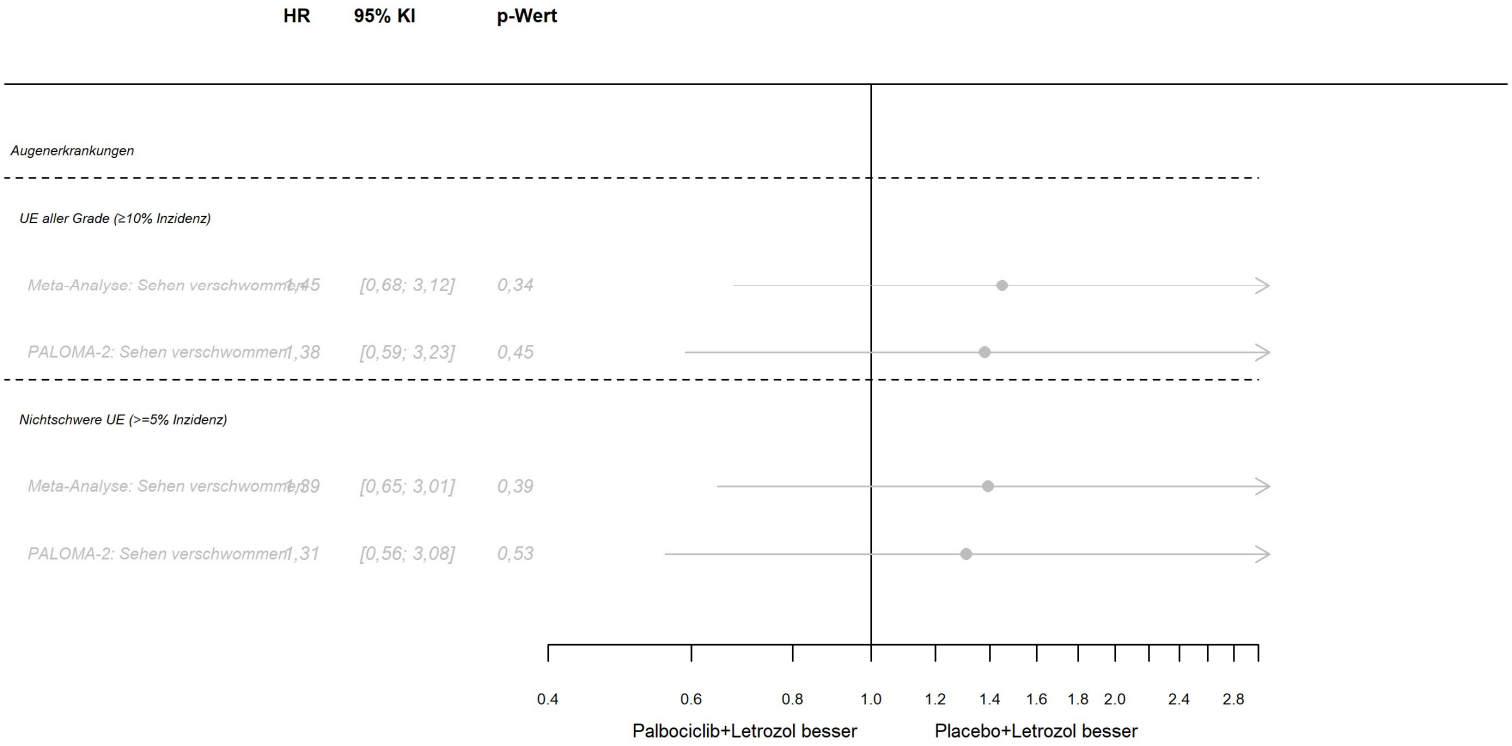


Abbildung 16: Forestplot für PT Sehen verschwommen aus SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

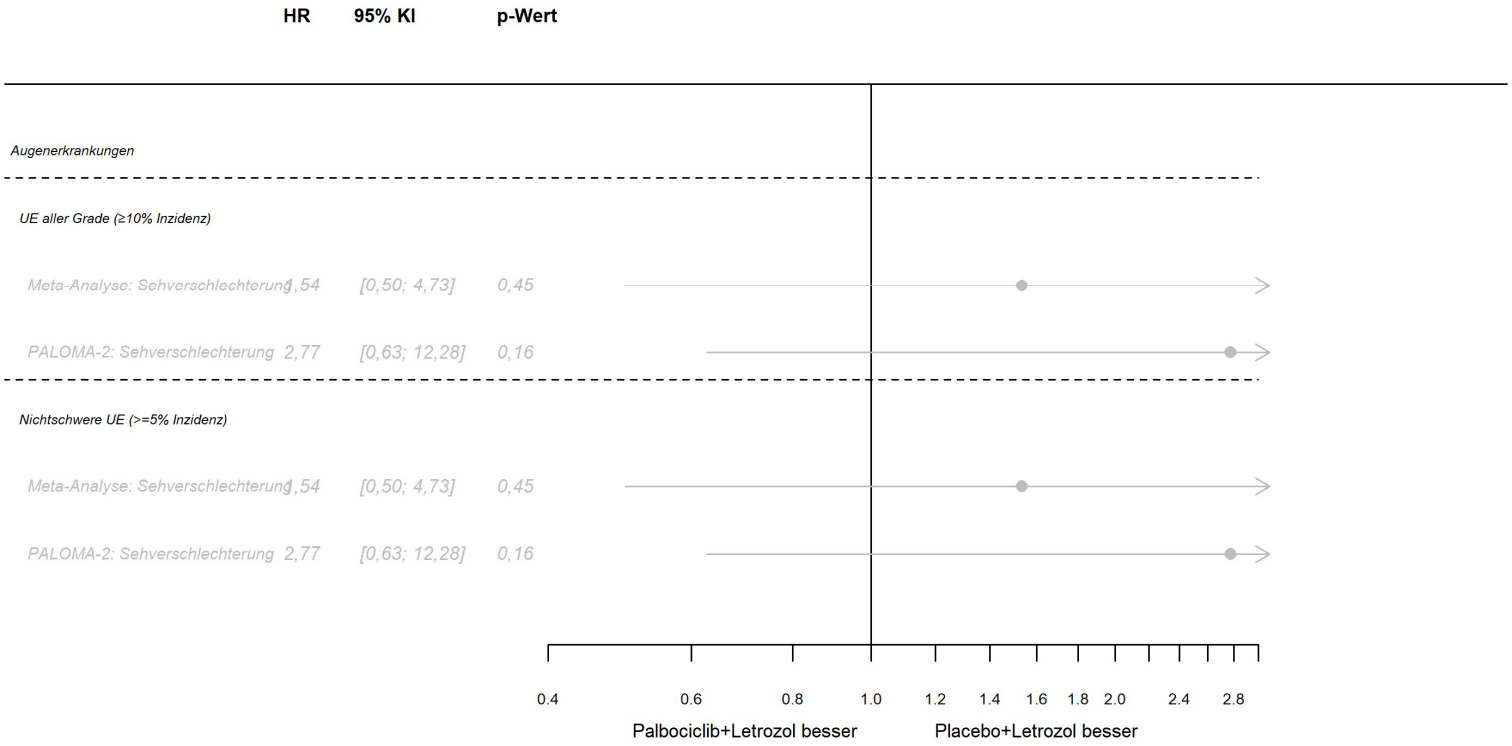


Abbildung 17: Forestplot für PT Sehverschlechterung aus SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

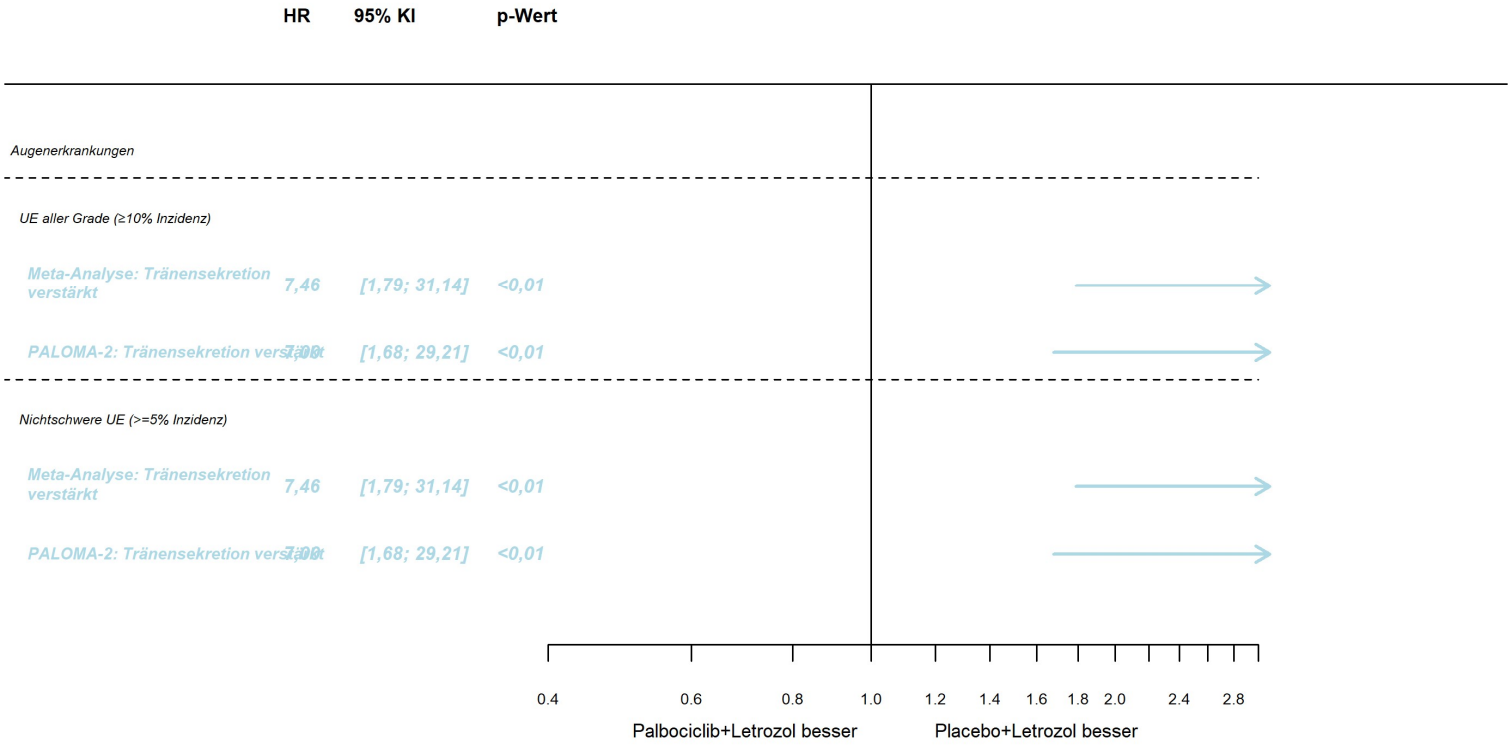


Abbildung 18: Forestplot für PT Tränensekretion verstärkt aus SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

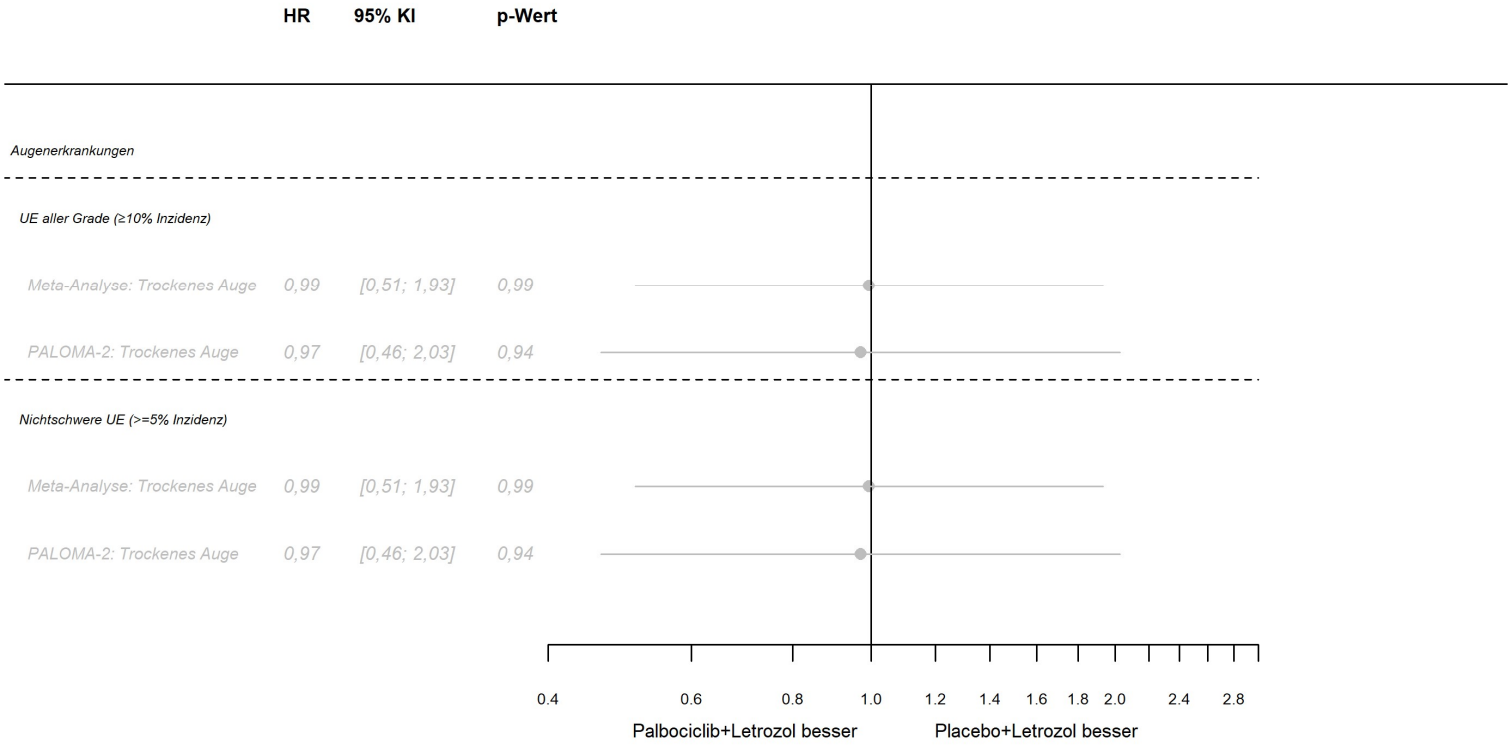


Abbildung 19: Forestplot für PT Trockenes Auge aus SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

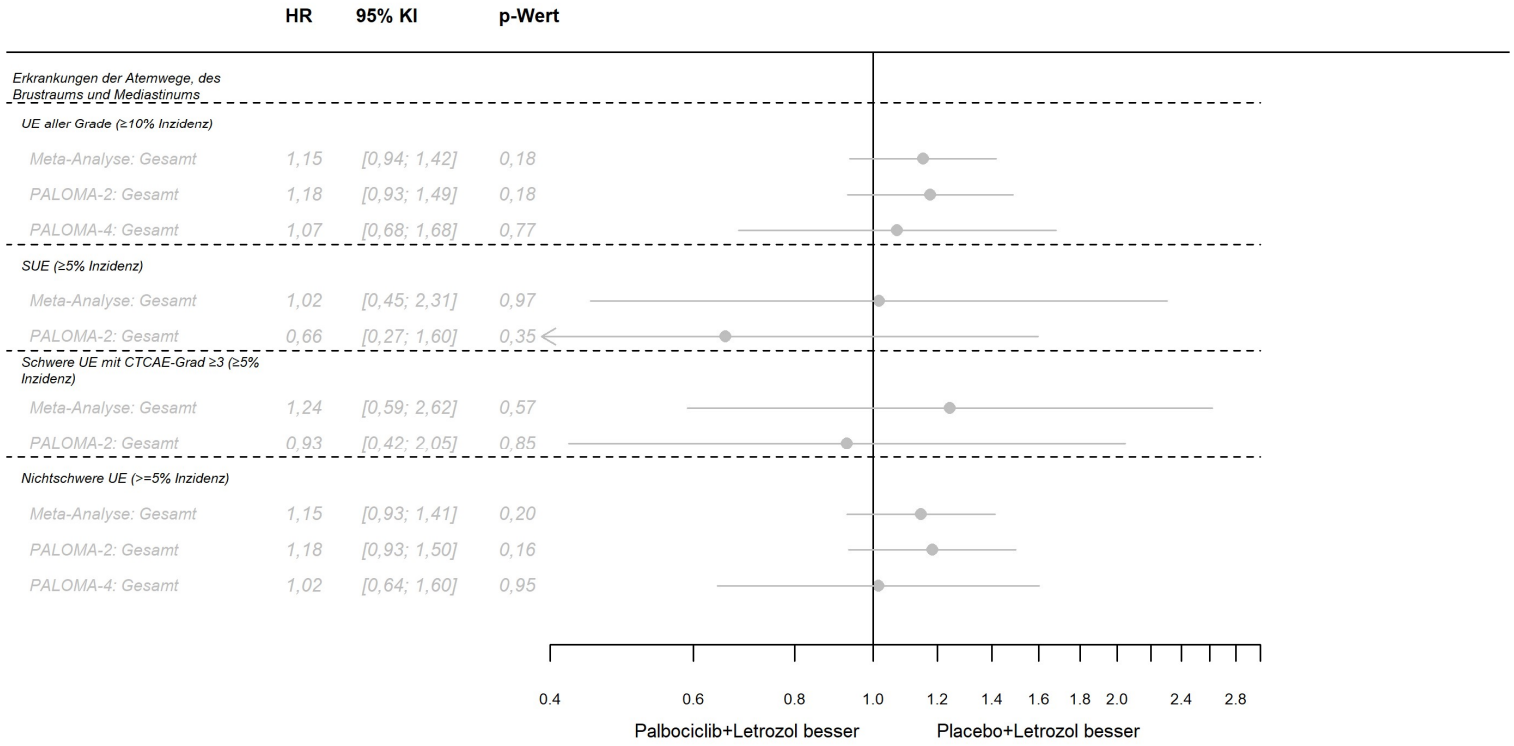


Abbildung 20: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

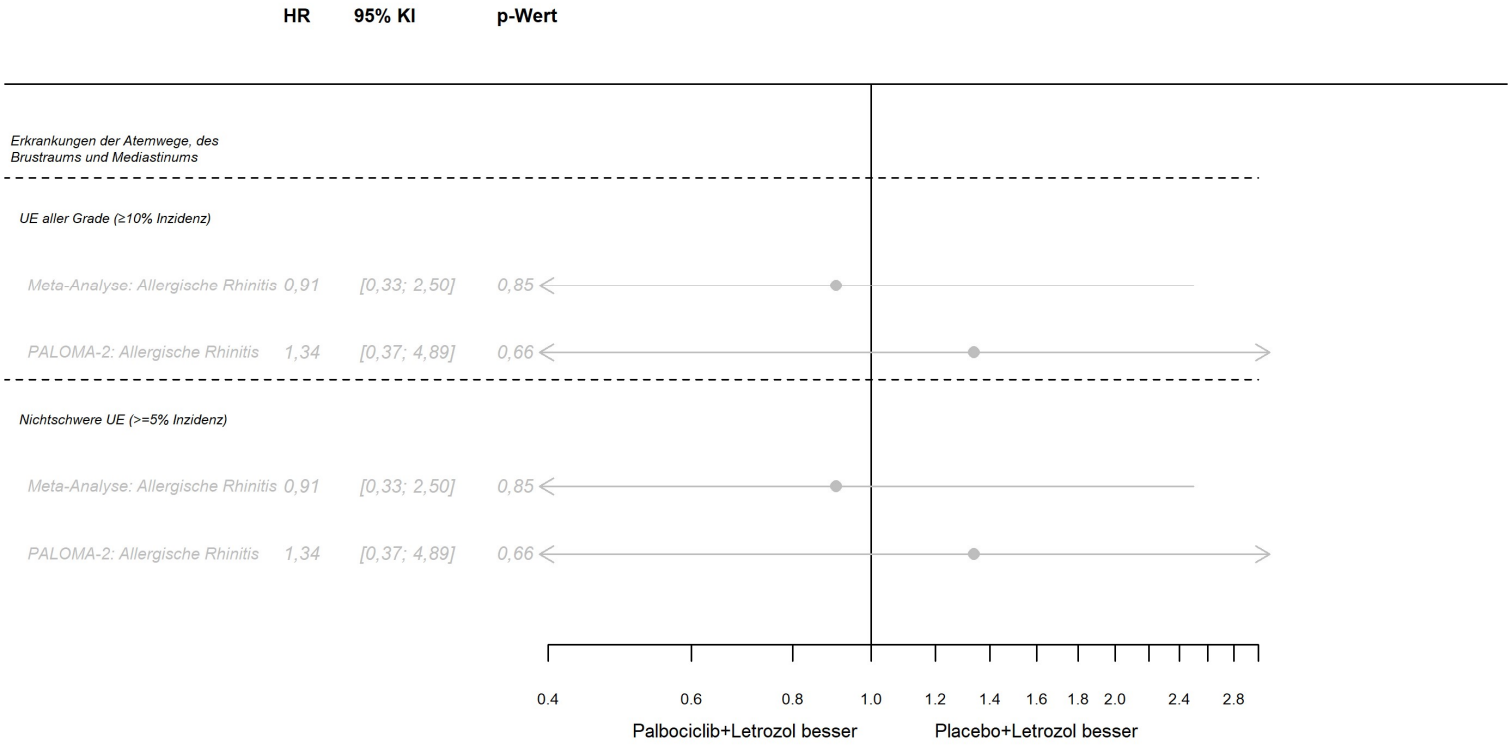


Abbildung 21: Forestplot für PT Allergische Rhinitis aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

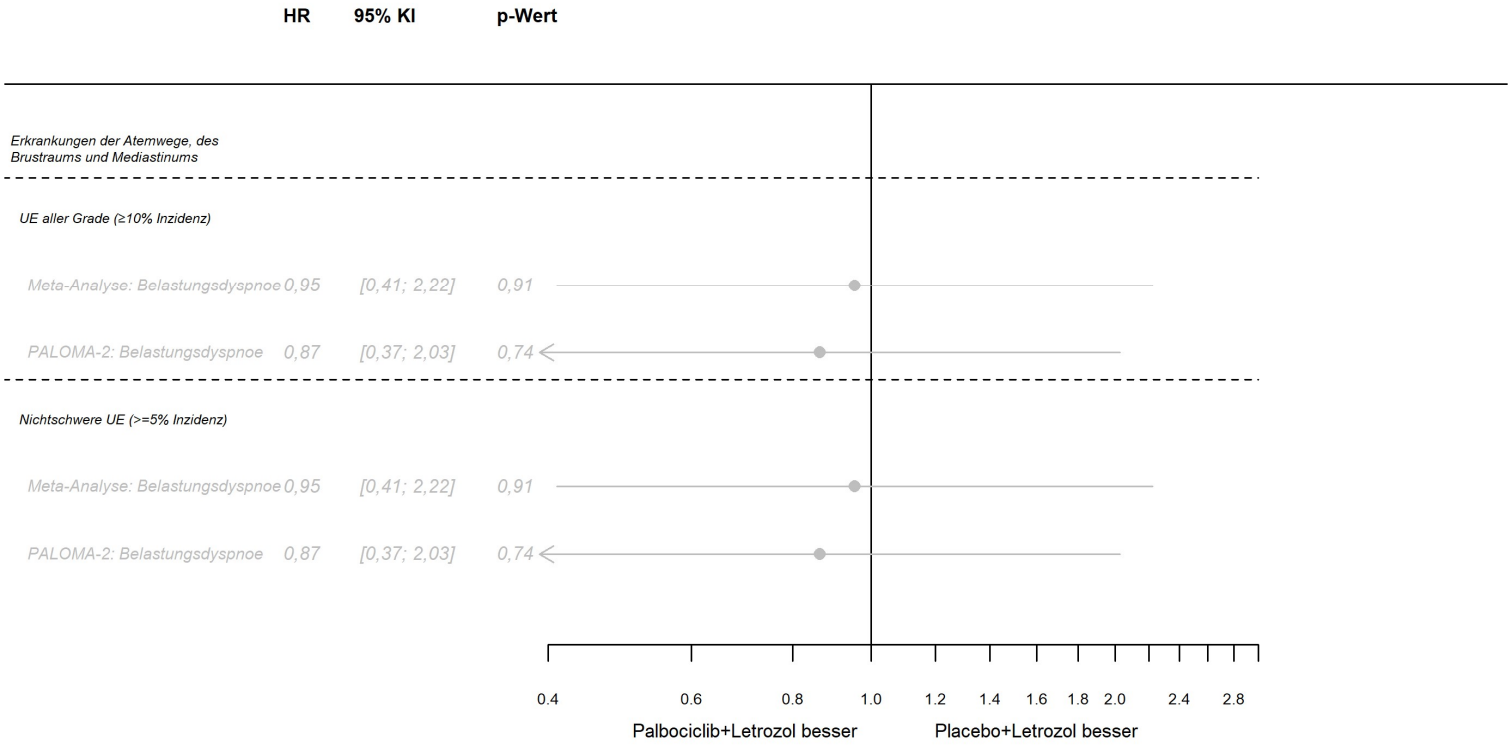


Abbildung 22: Forestplot für PT Belastungsdyspnoe aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

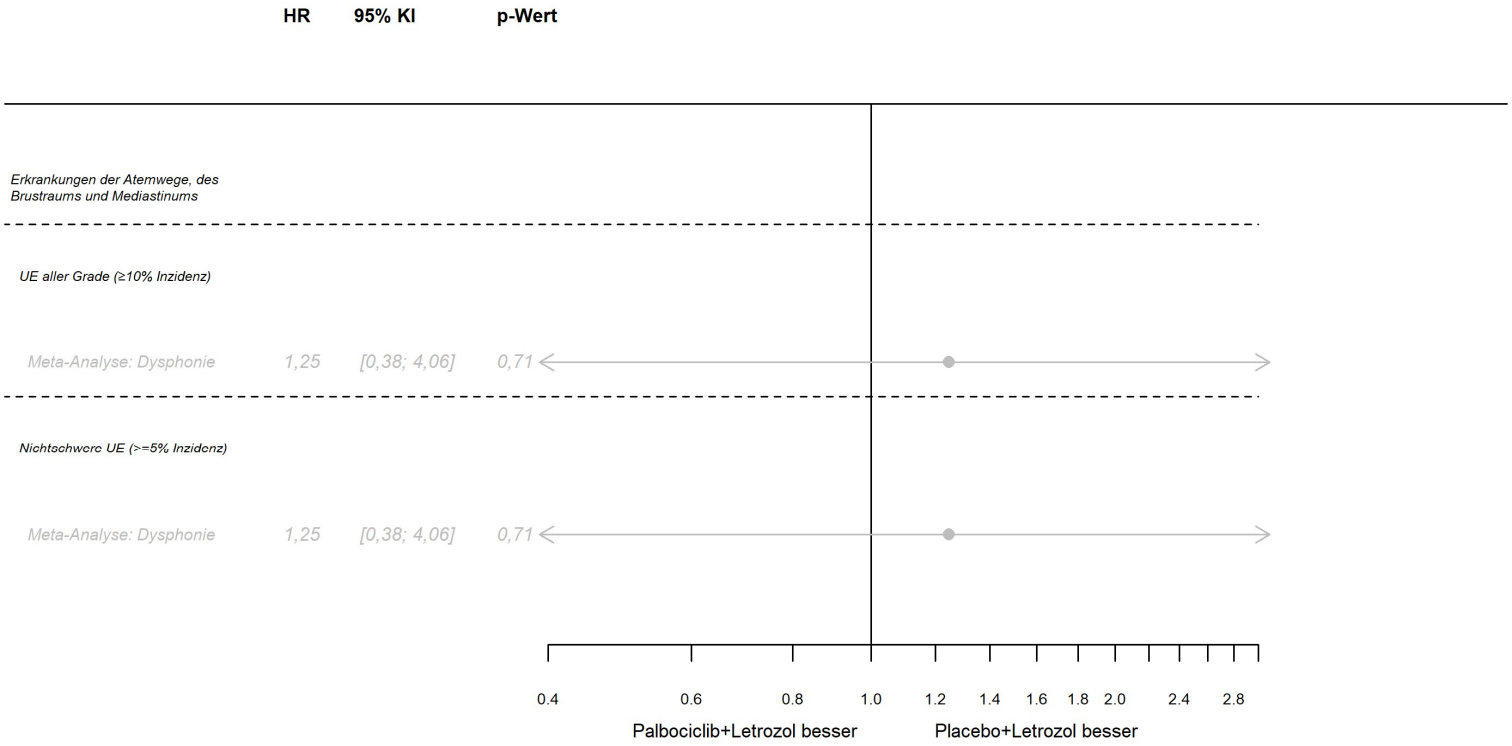


Abbildung 23: Forestplot für PT Dysphonie aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

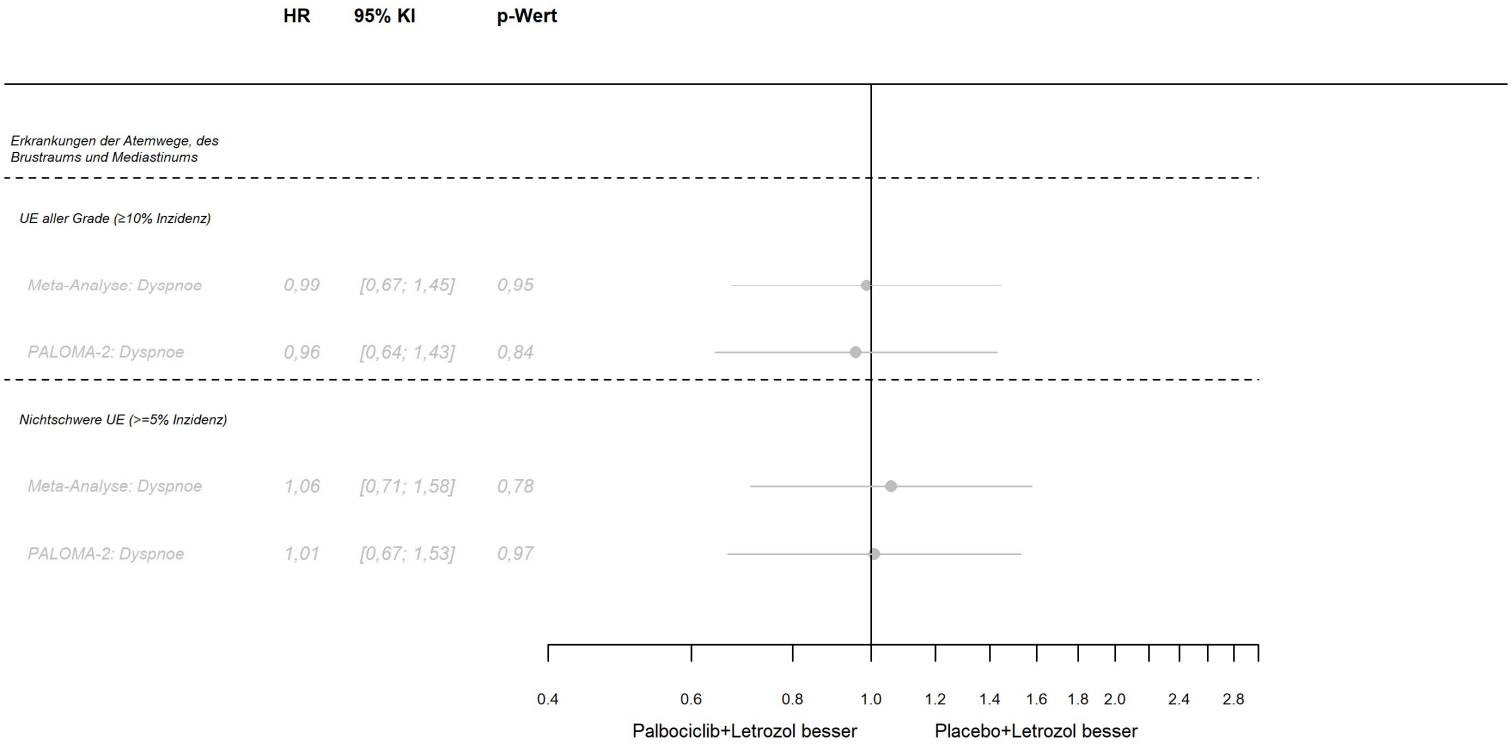


Abbildung 24: Forestplot für PT Dyspnoe aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

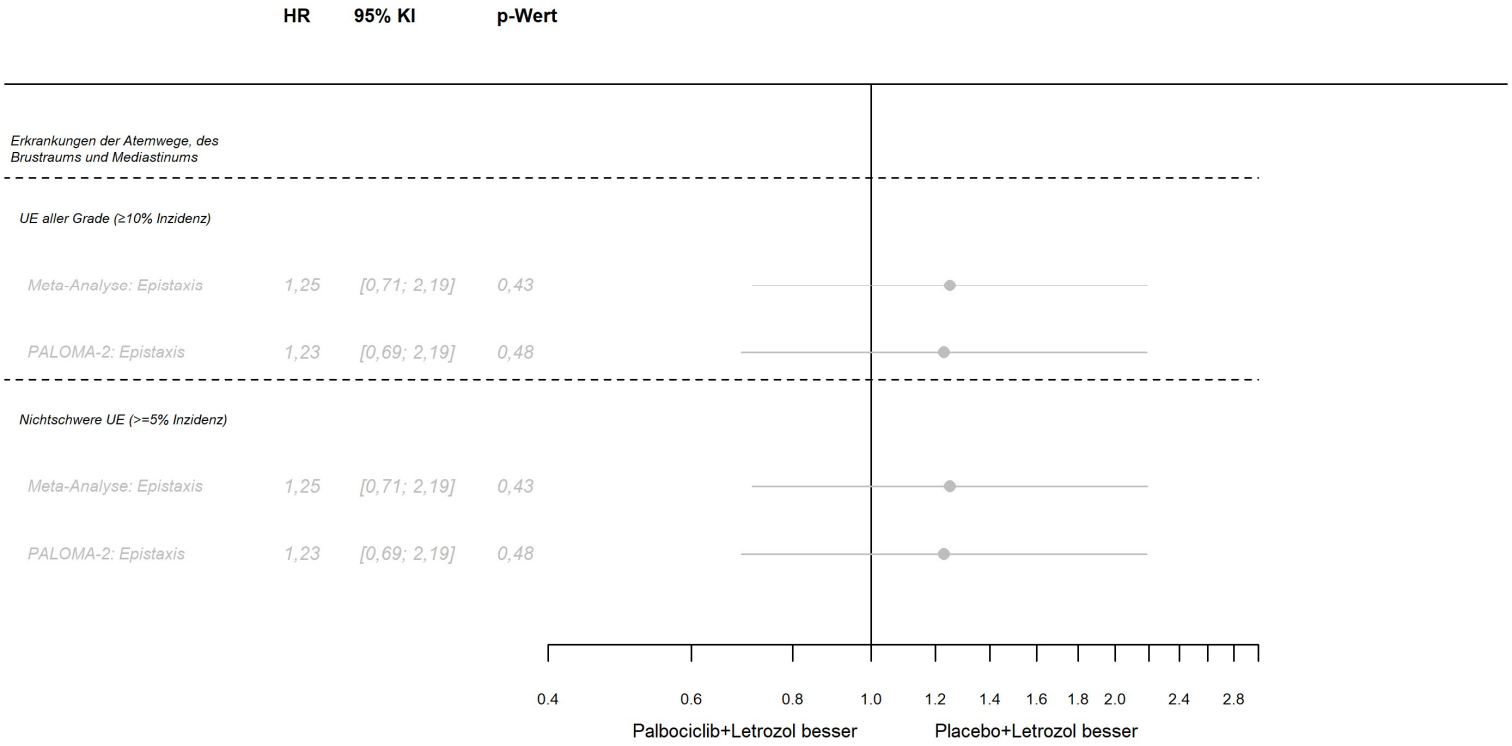


Abbildung 25: Forestplot für PT Epistaxis aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

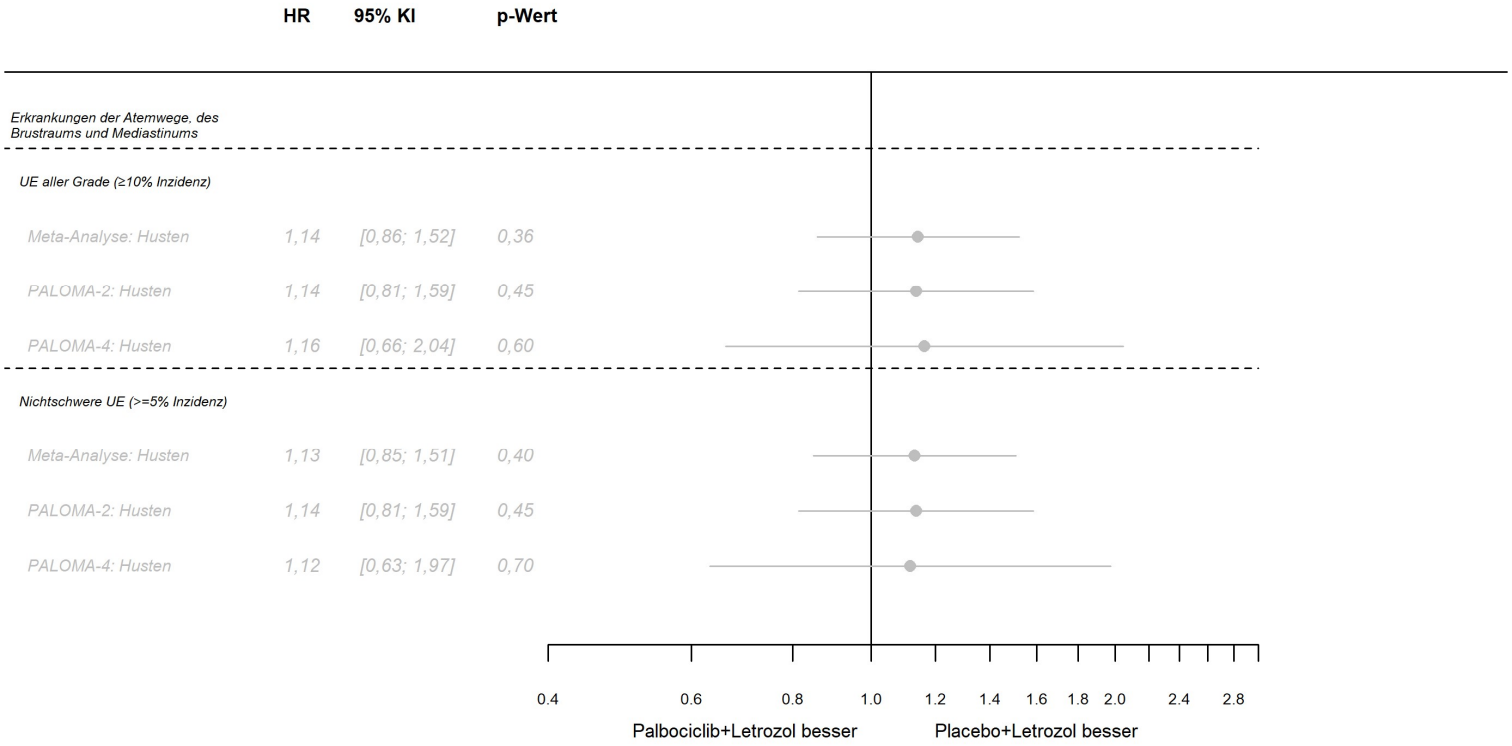


Abbildung 26: Forestplot für PT Husten aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

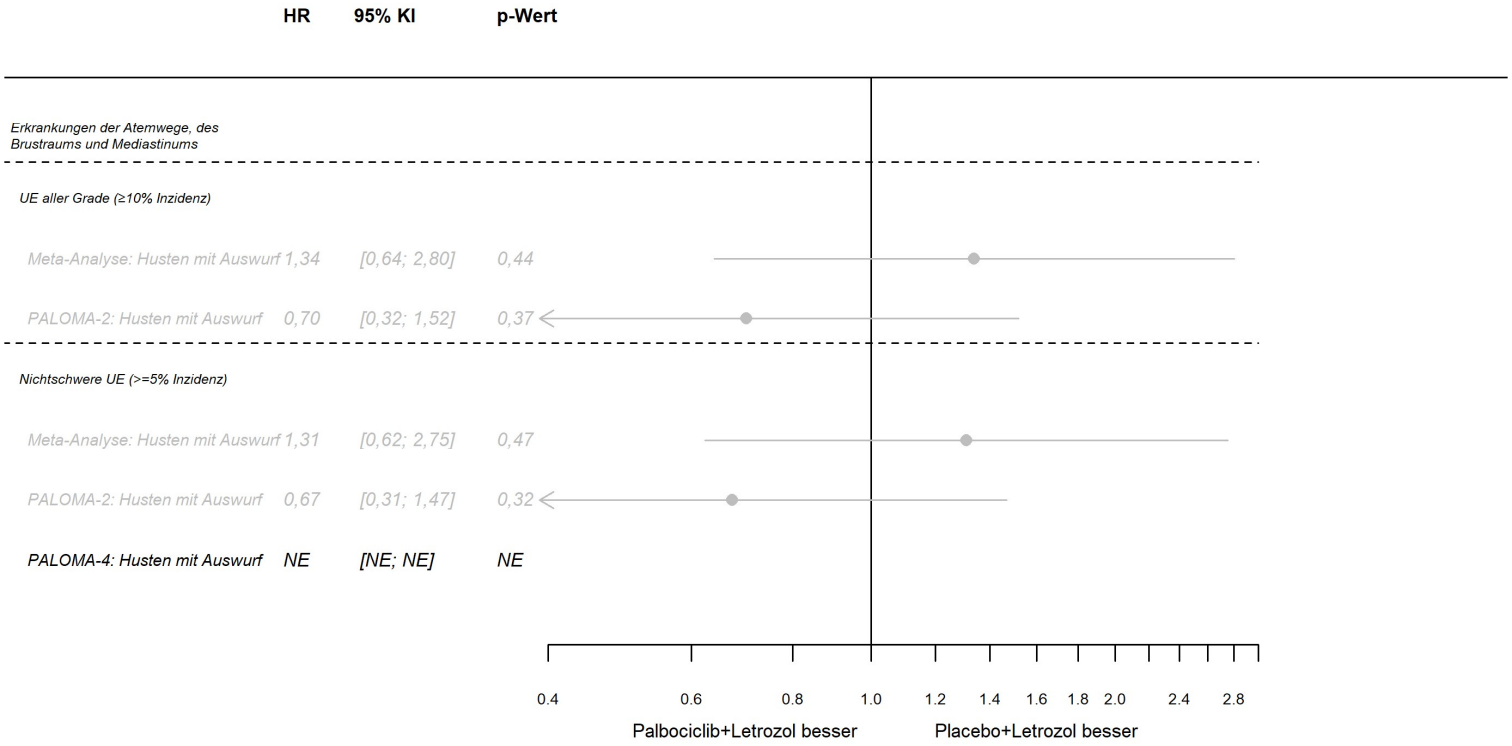


Abbildung 27: Forestplot für PT Husten mit Auswurf aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

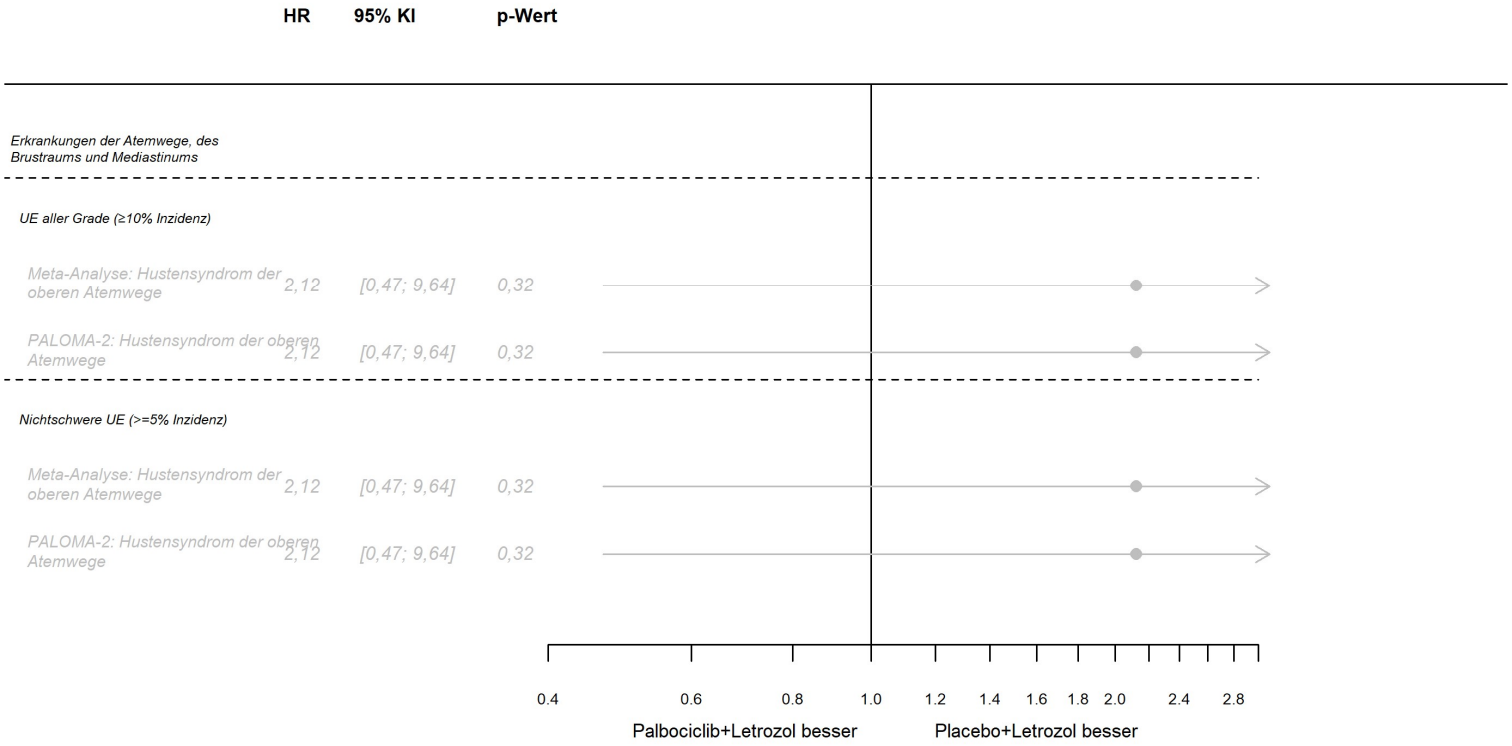


Abbildung 28: Forestplot für PT Hustensyndrom der oberen Atemwege aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

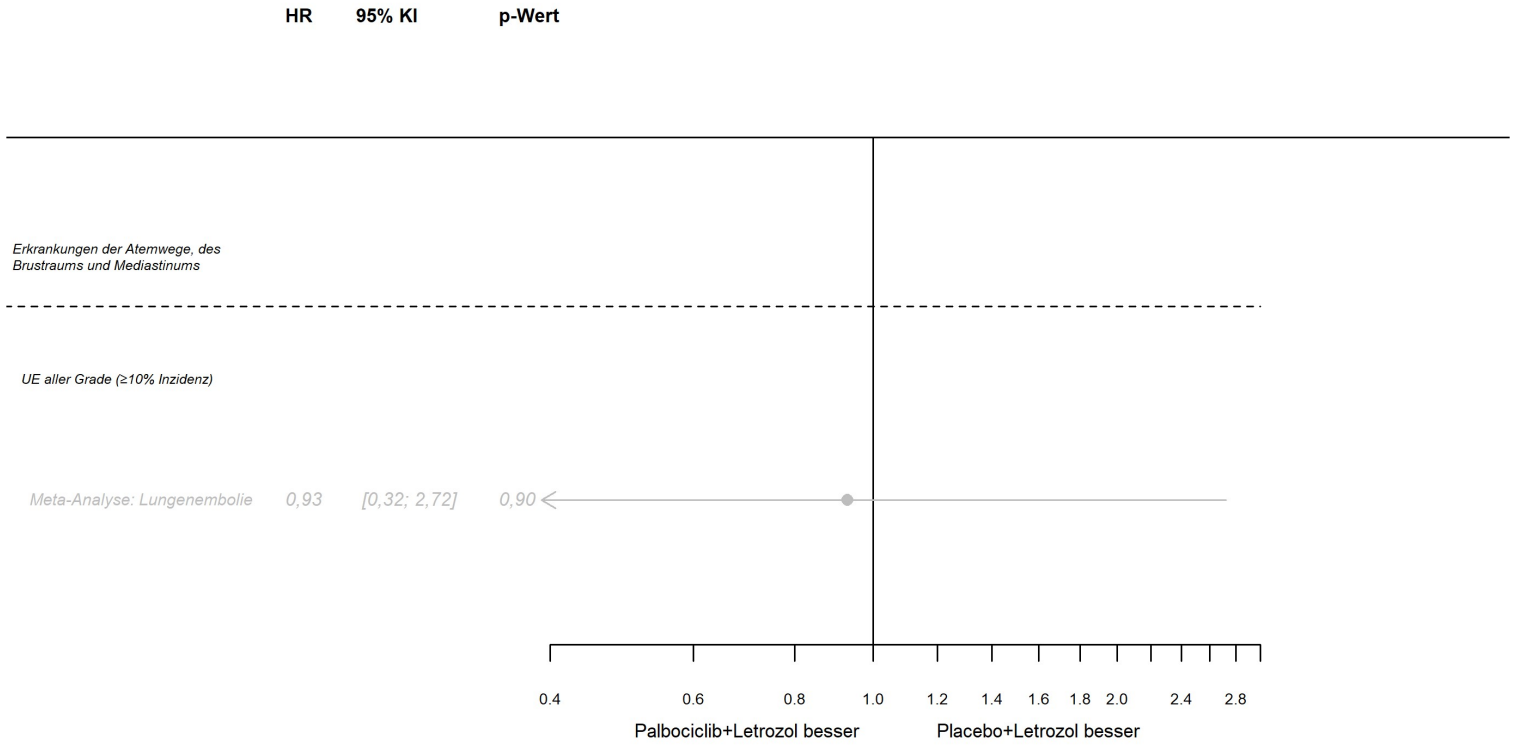


Abbildung 29: Forestplot für PT Lungenembolie aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

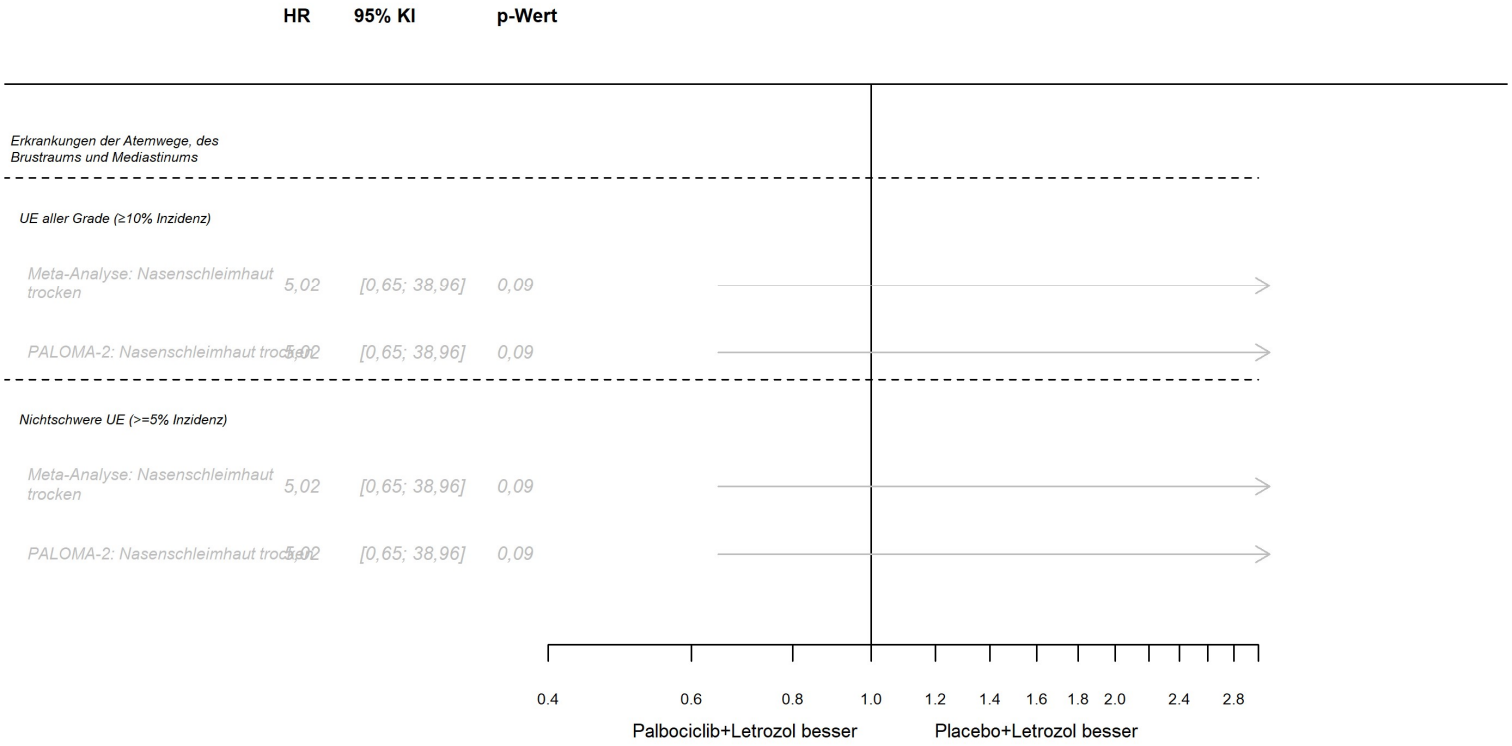


Abbildung 30: Forestplot für PT Nasenschleimhaut trocken aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

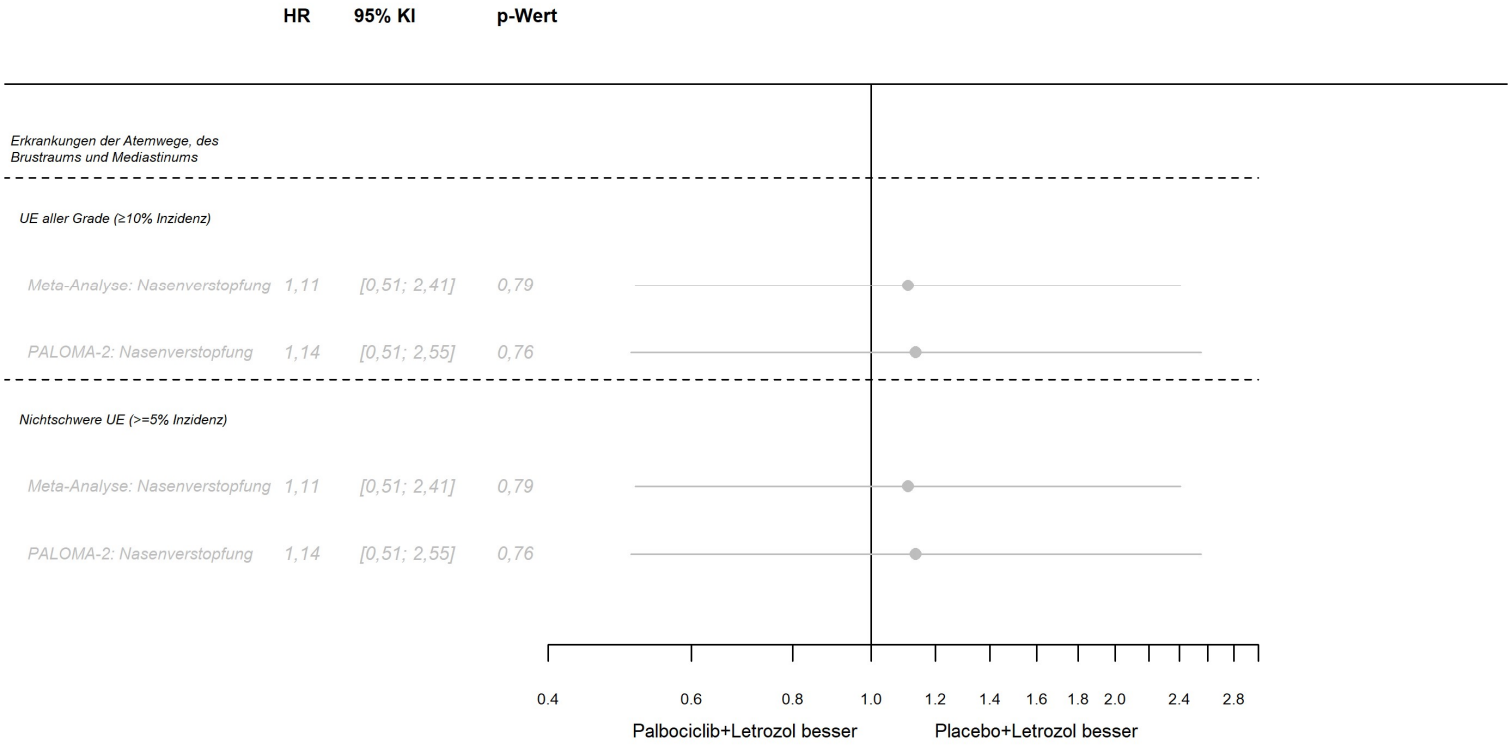


Abbildung 31: Forestplot für PT Nasenverstopfung aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

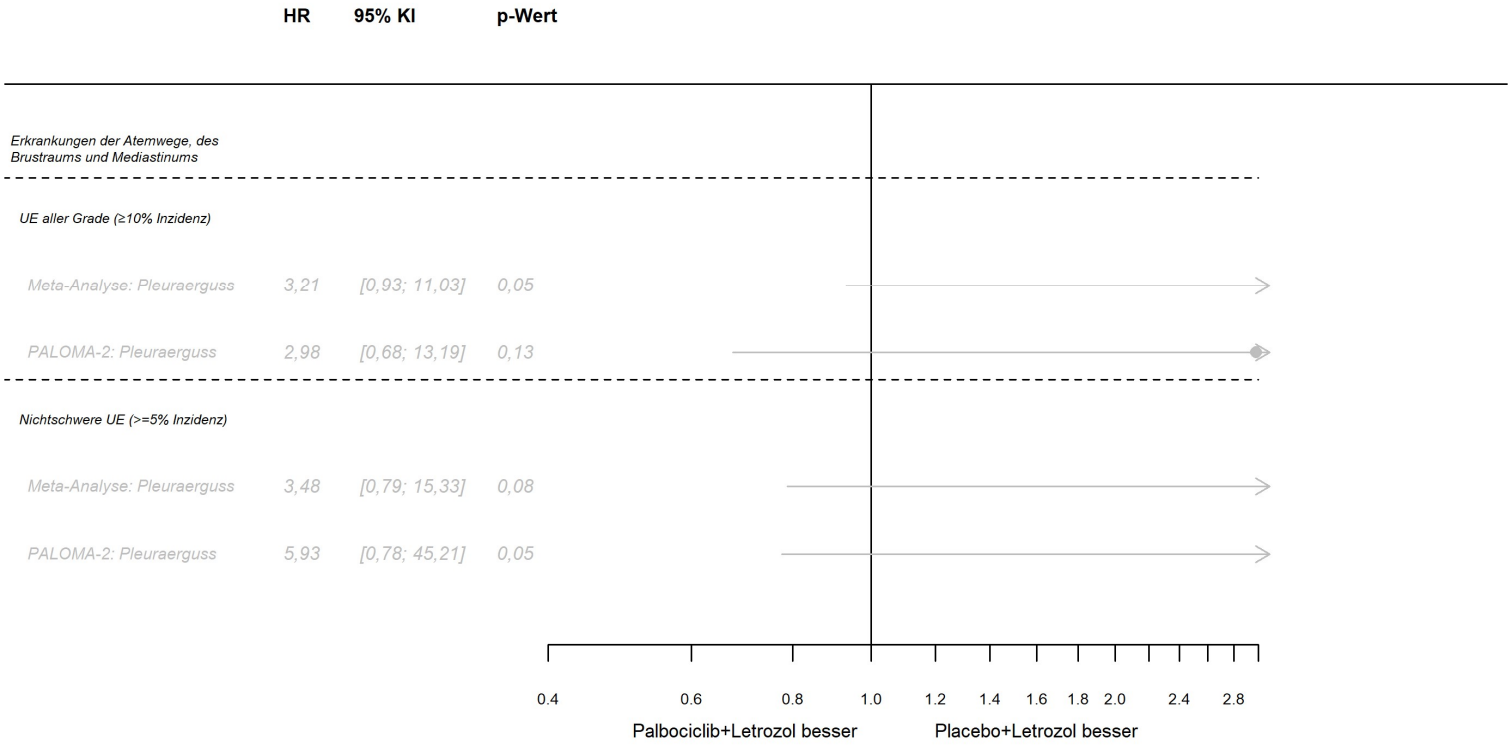


Abbildung 32: Forestplot für PT Pleuraerguss aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

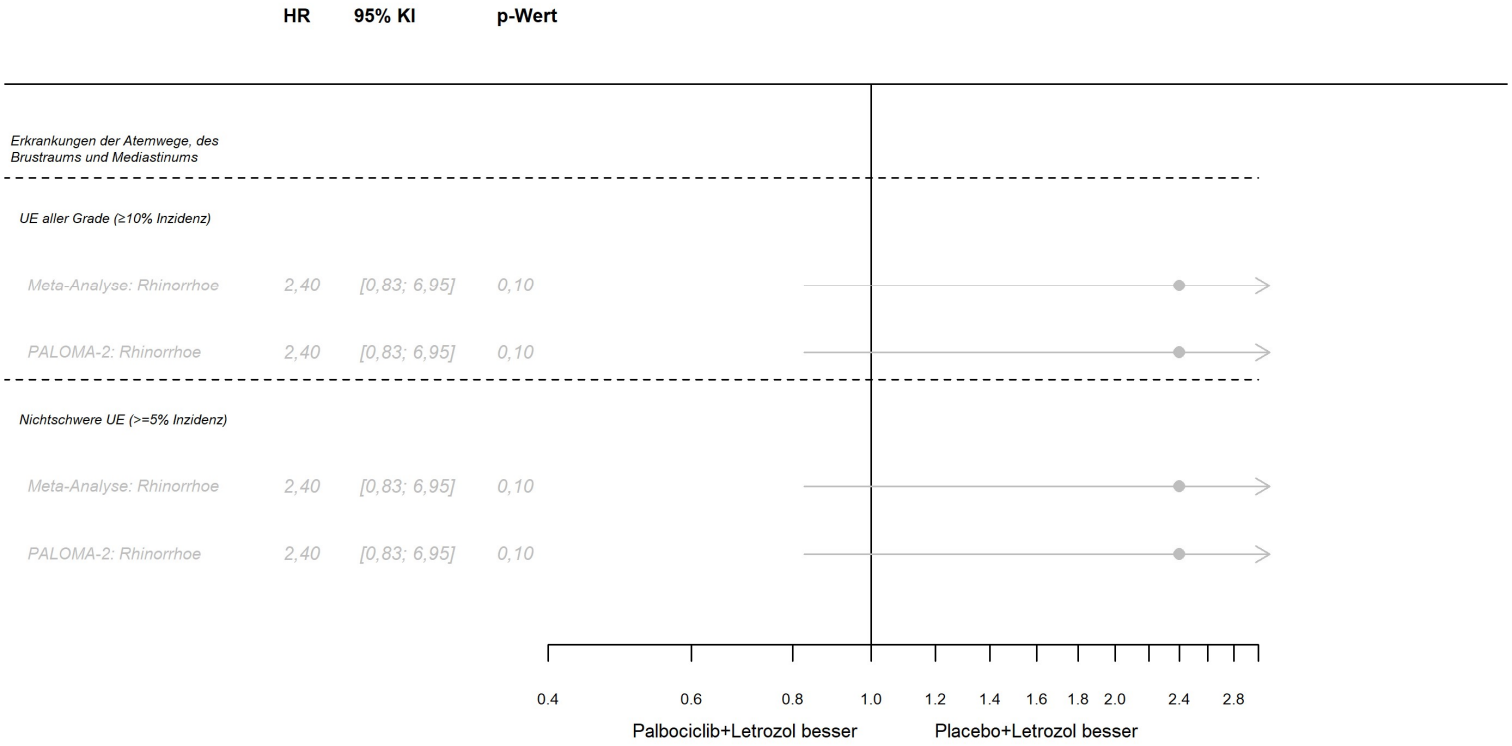


Abbildung 33: Forestplot für PT Rhinorrhoe aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

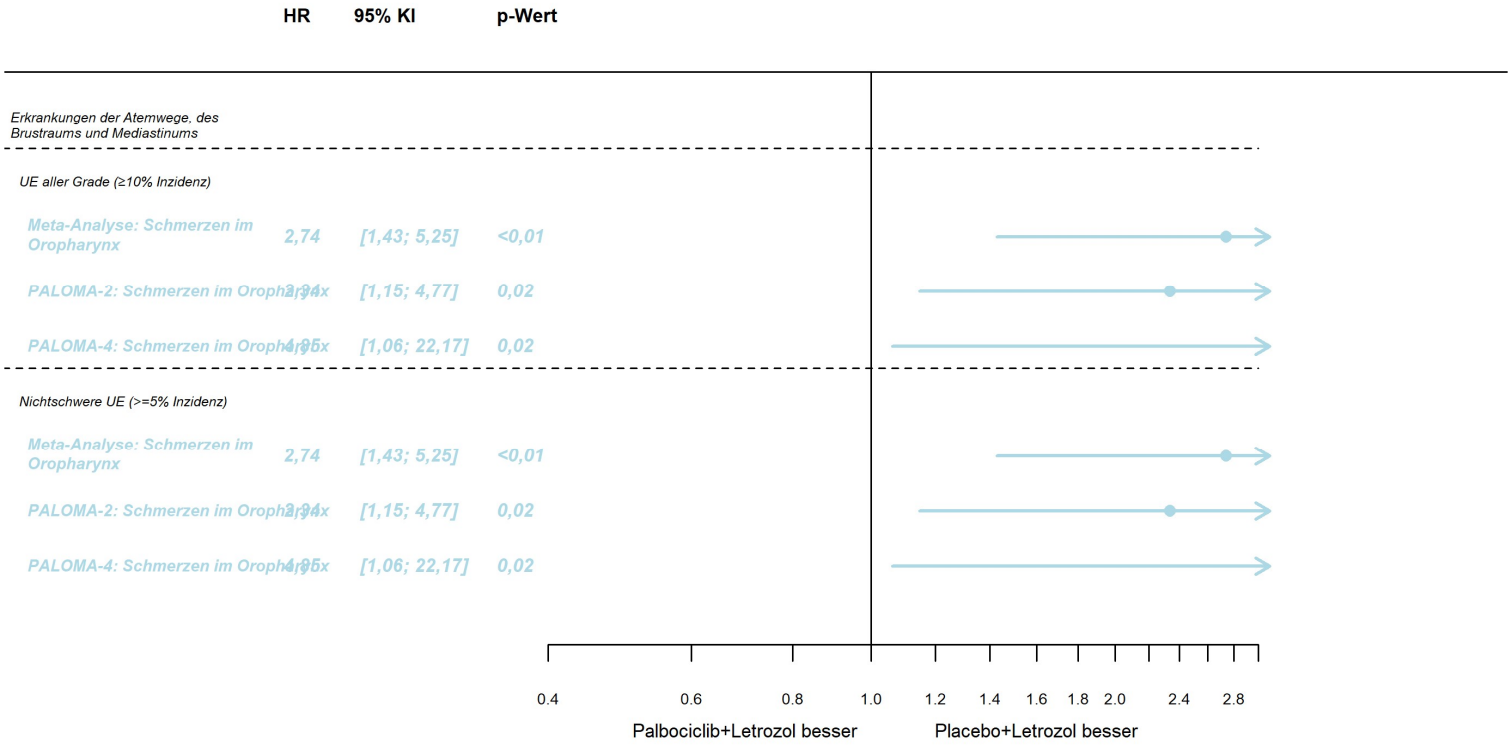


Abbildung 34: Forestplot für PT Schmerzen im Oropharynx aus SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

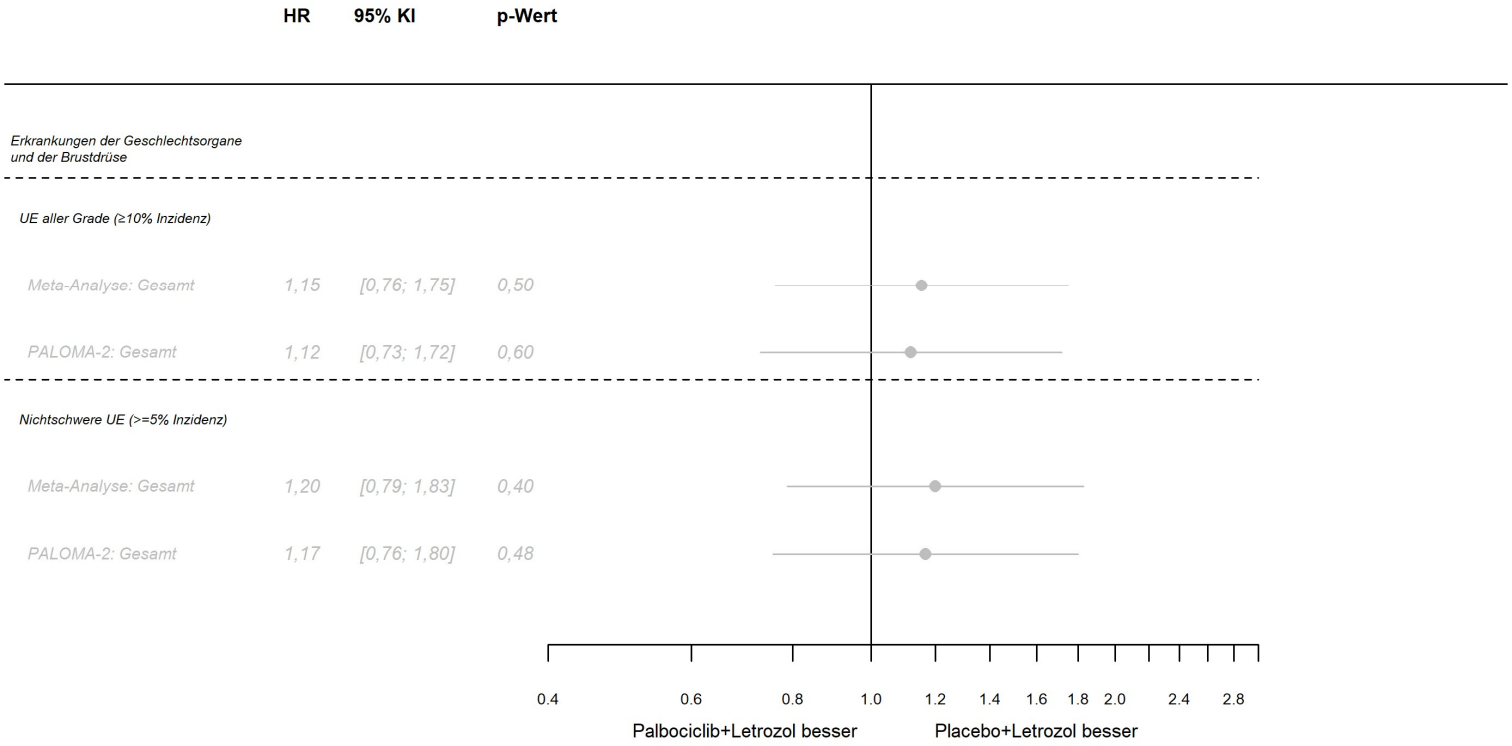


Abbildung 35: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

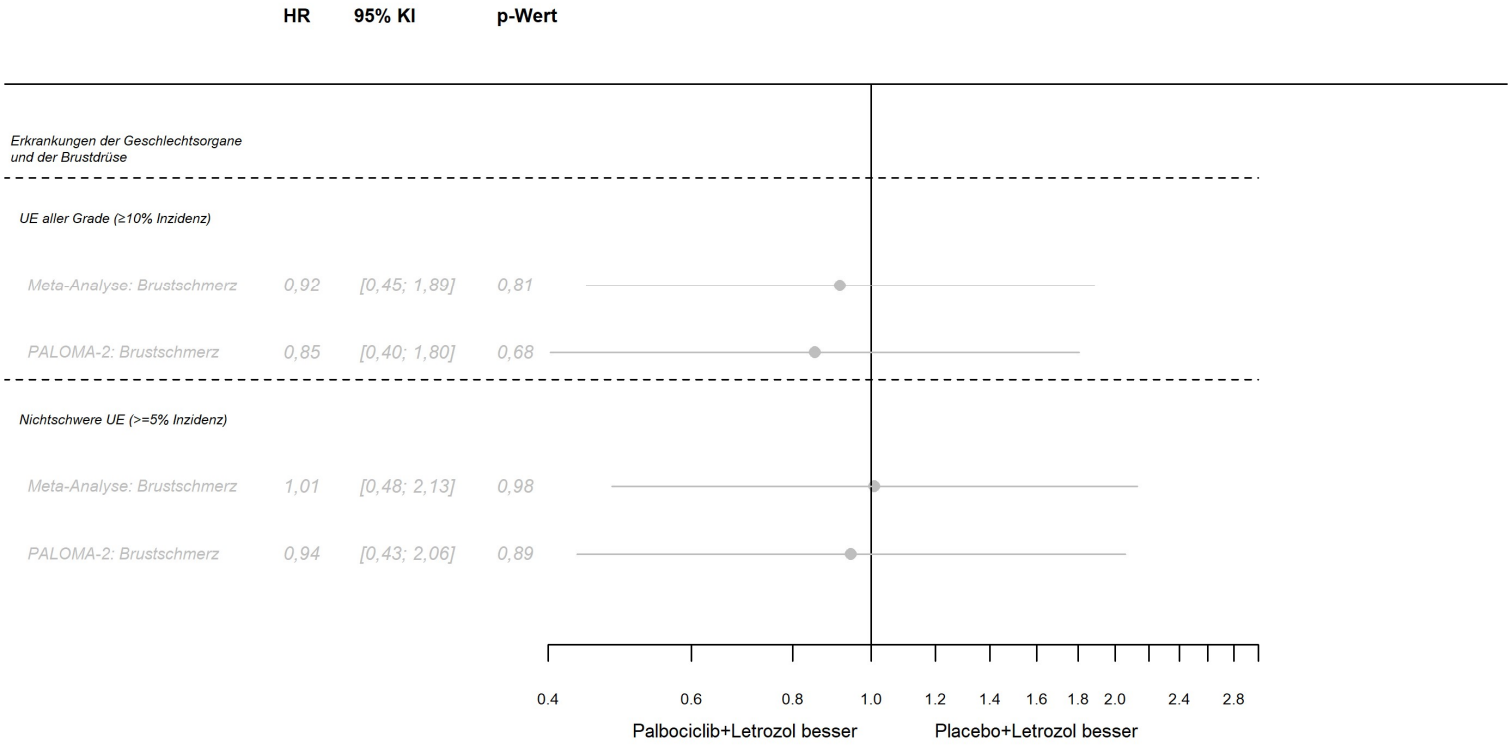


Abbildung 36: Forestplot für PT Brustschmerz aus SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

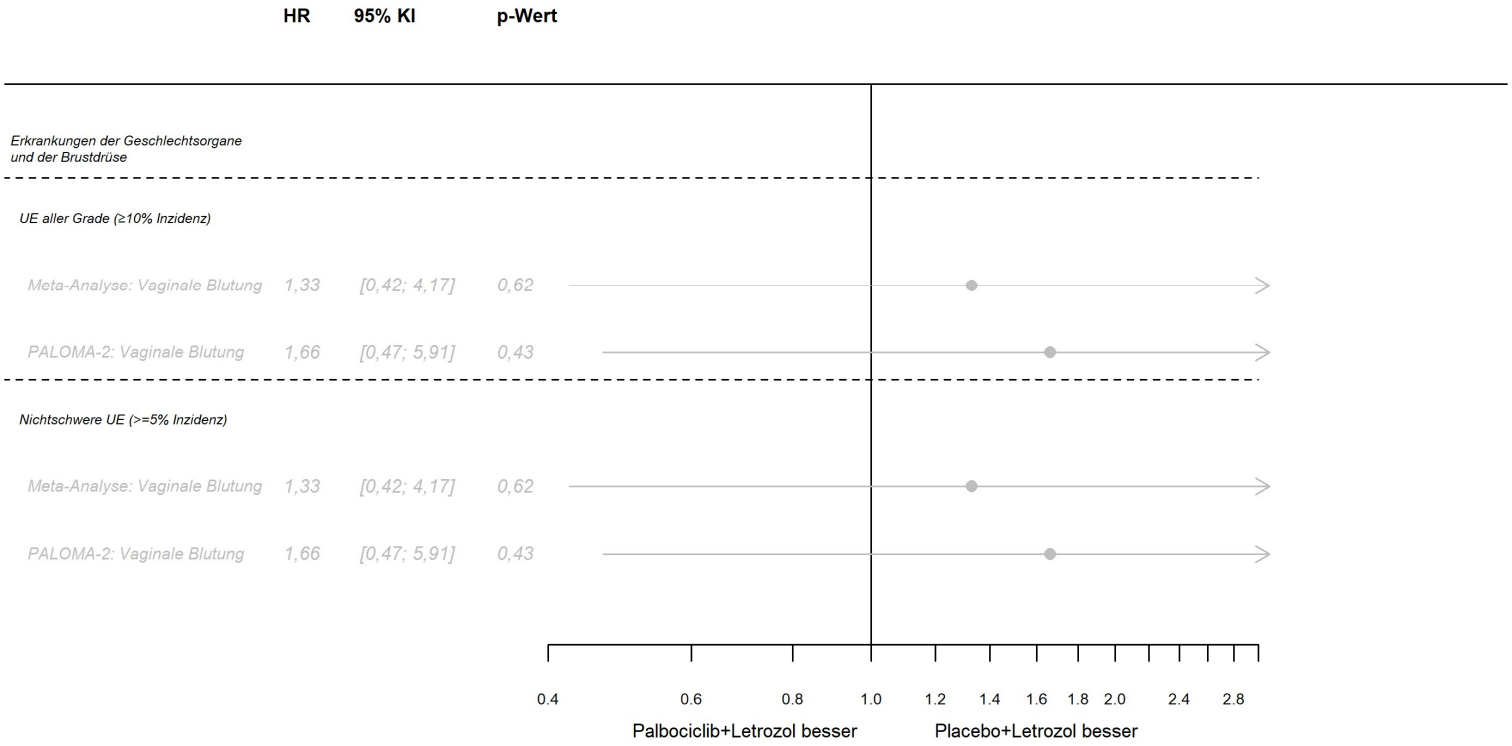


Abbildung 37: Forestplot für PT Vaginale Blutung aus SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

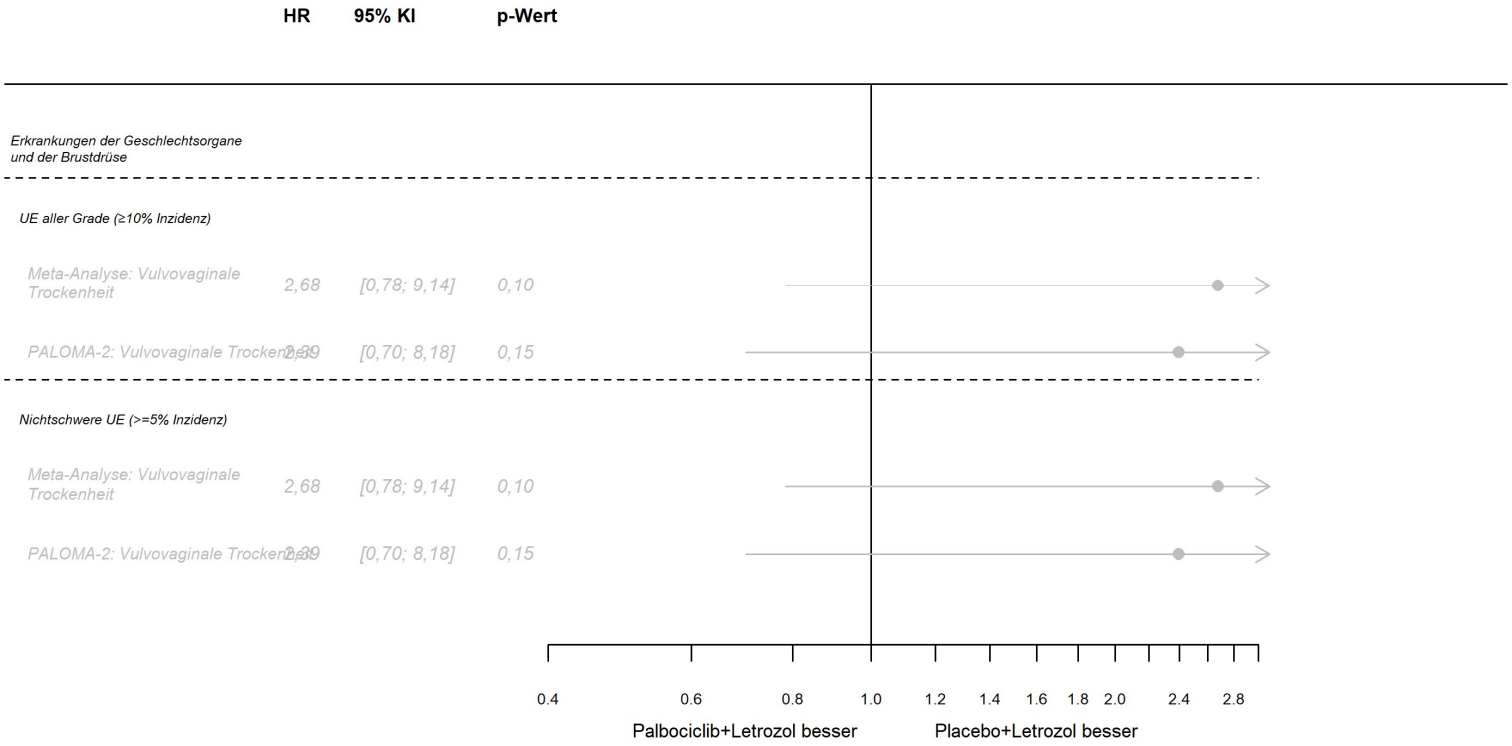


Abbildung 38: Forestplot für PT Vulvovaginale Trockenheit aus SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

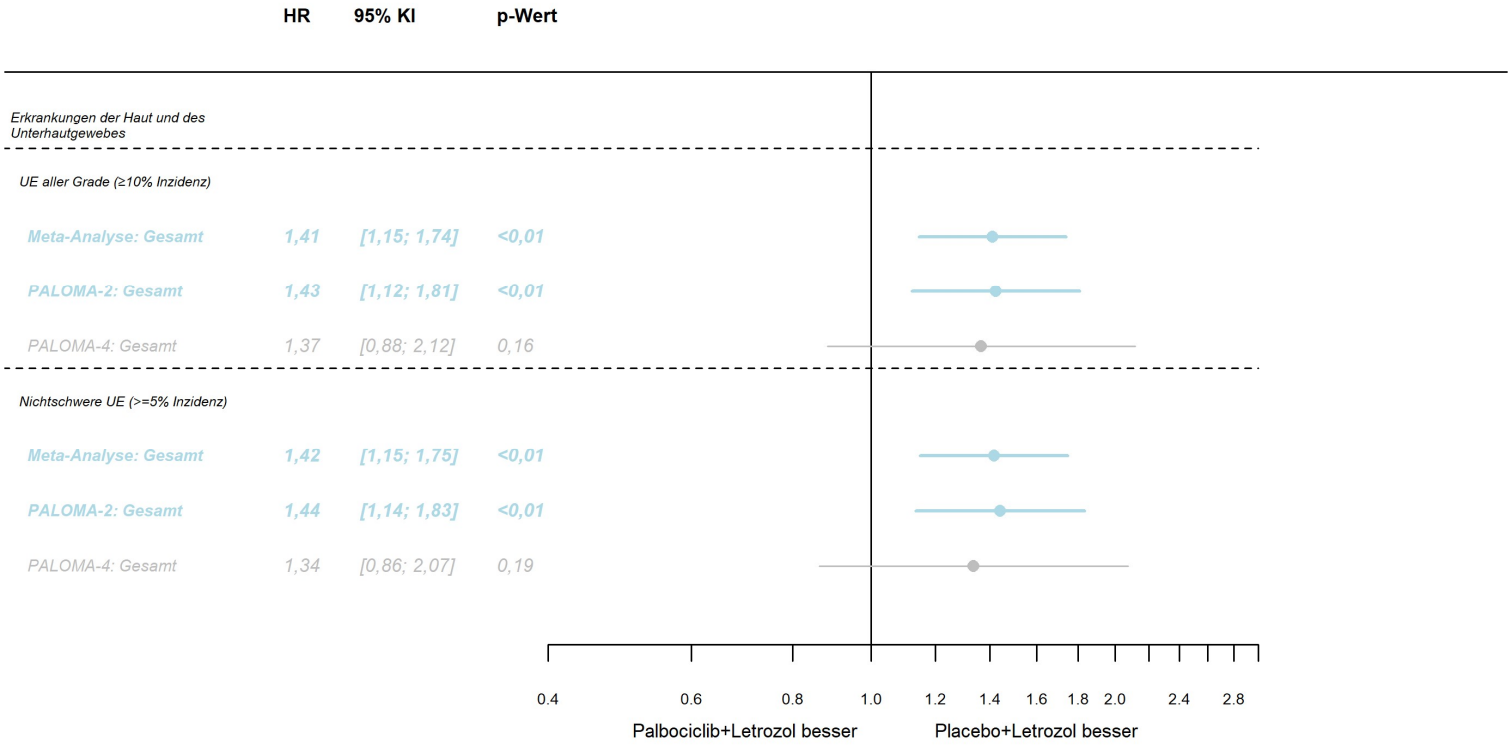


Abbildung 39: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

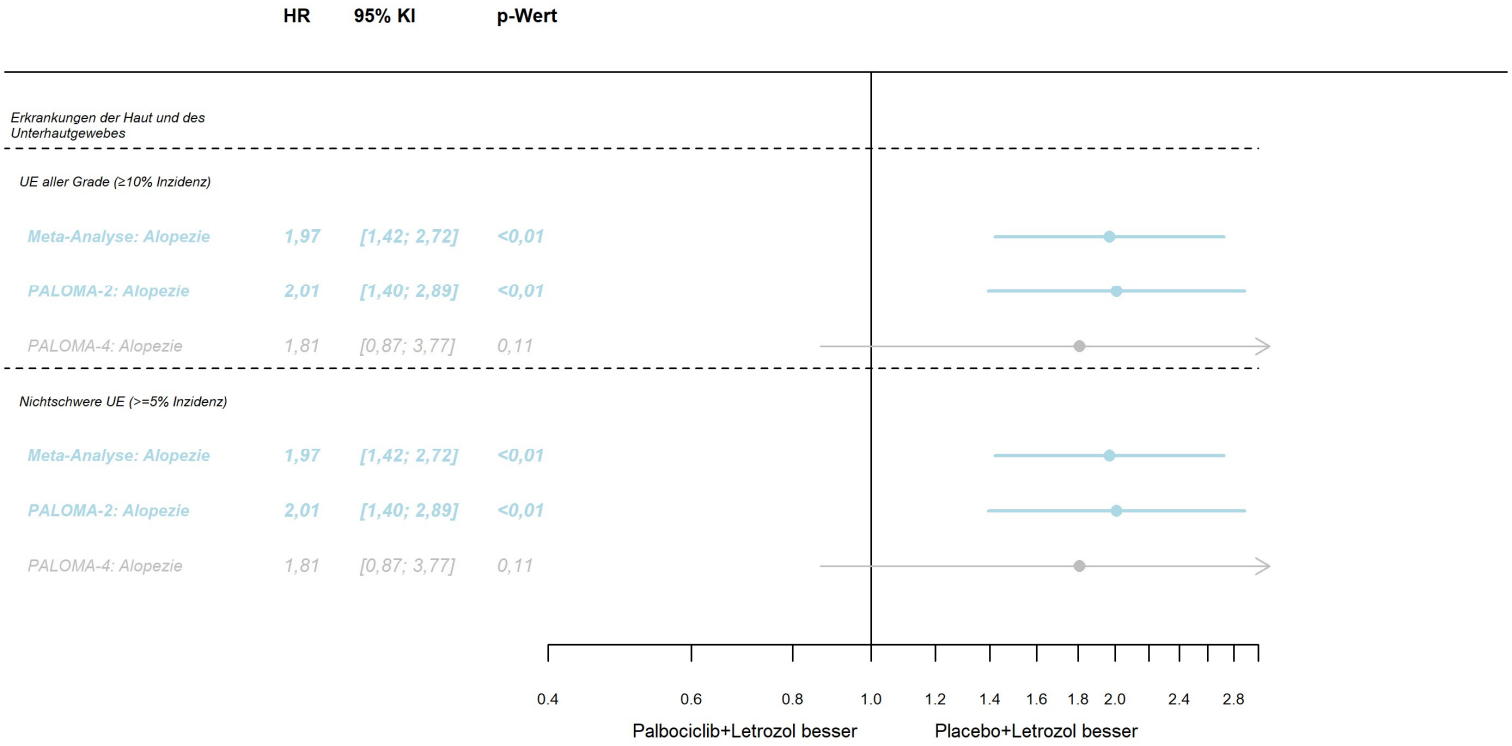


Abbildung 40: Forestplot für PT Alopezie aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

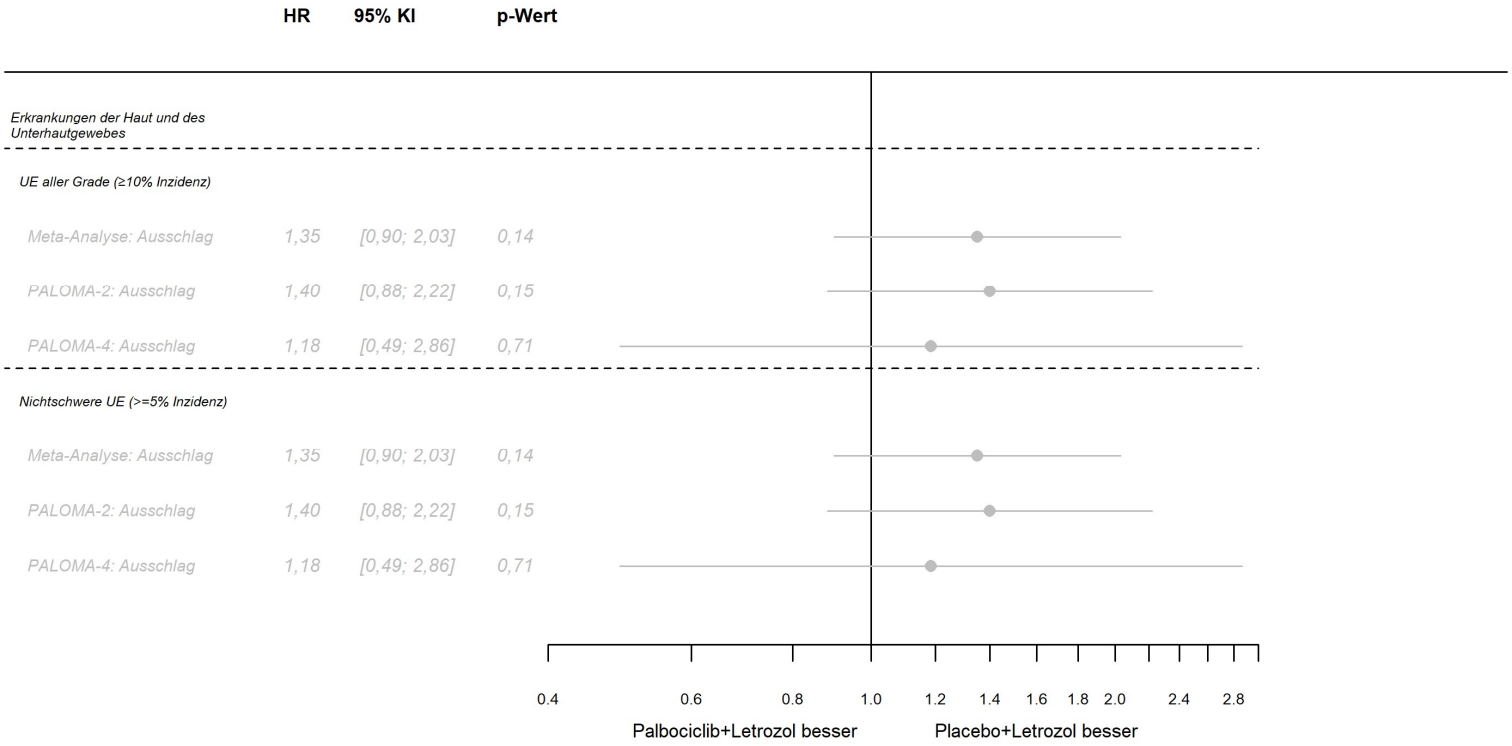


Abbildung 41: Forestplot für PT Ausschlag aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

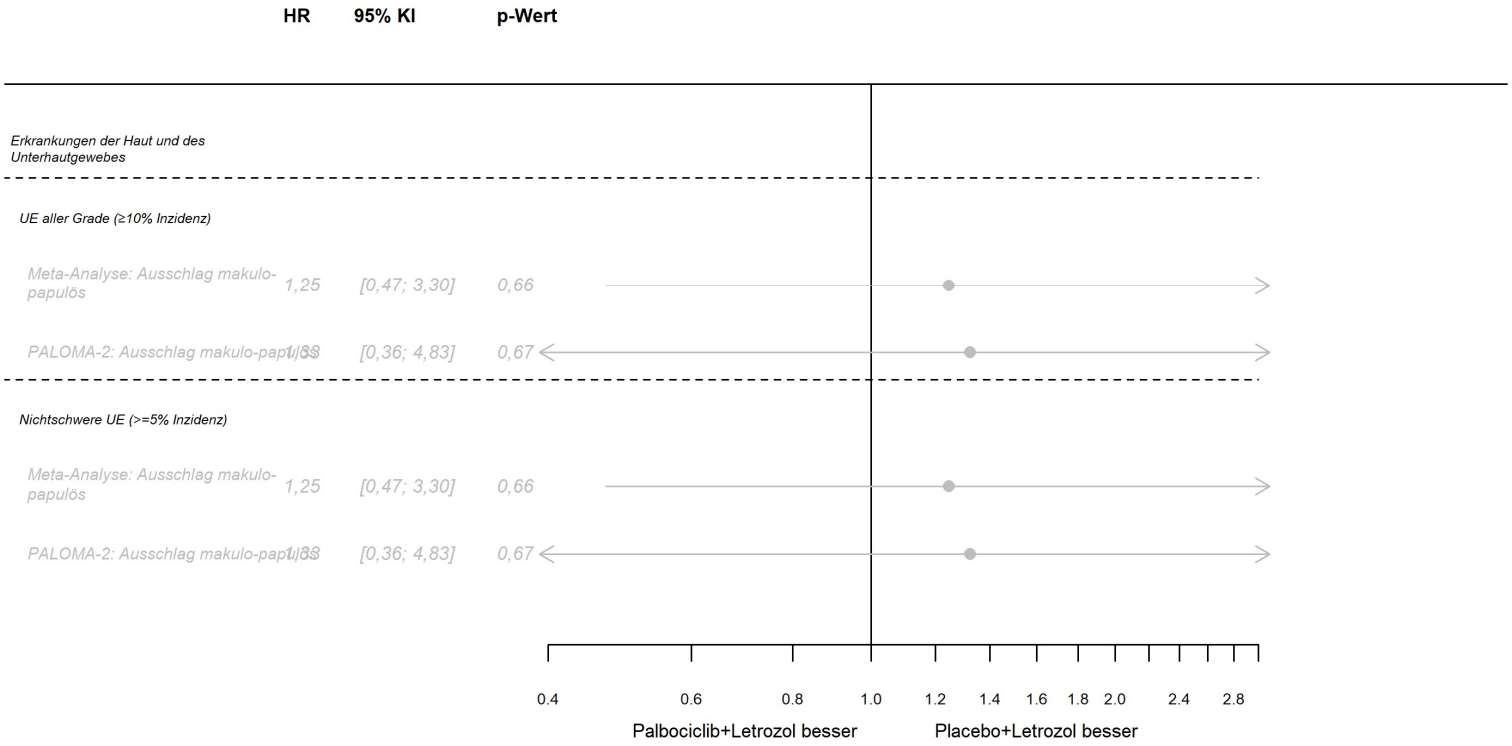


Abbildung 42: Forestplot für PT Ausschlag makulo-papulös aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

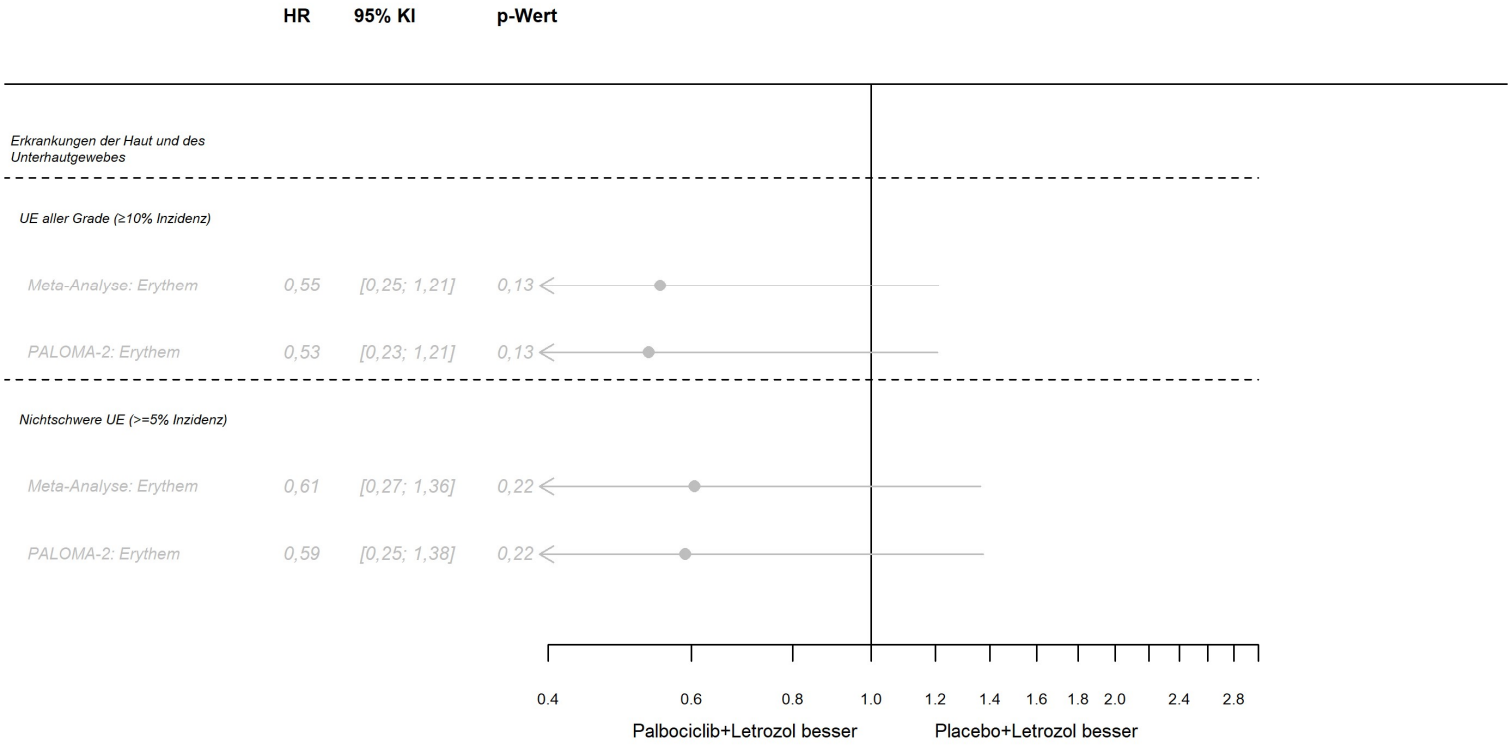


Abbildung 43: Forestplot für PT Erythem aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

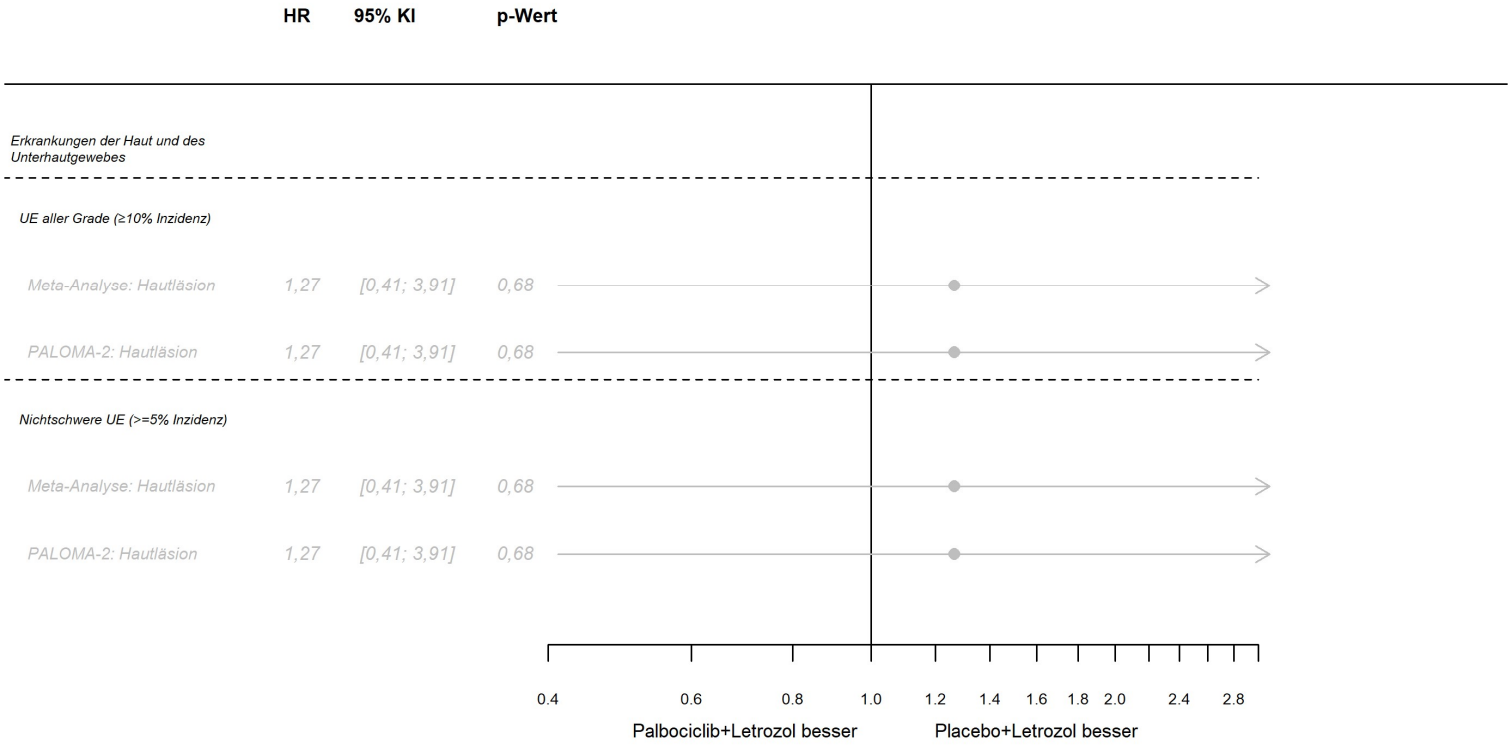


Abbildung 44: Forestplot für PT Hautläsion aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

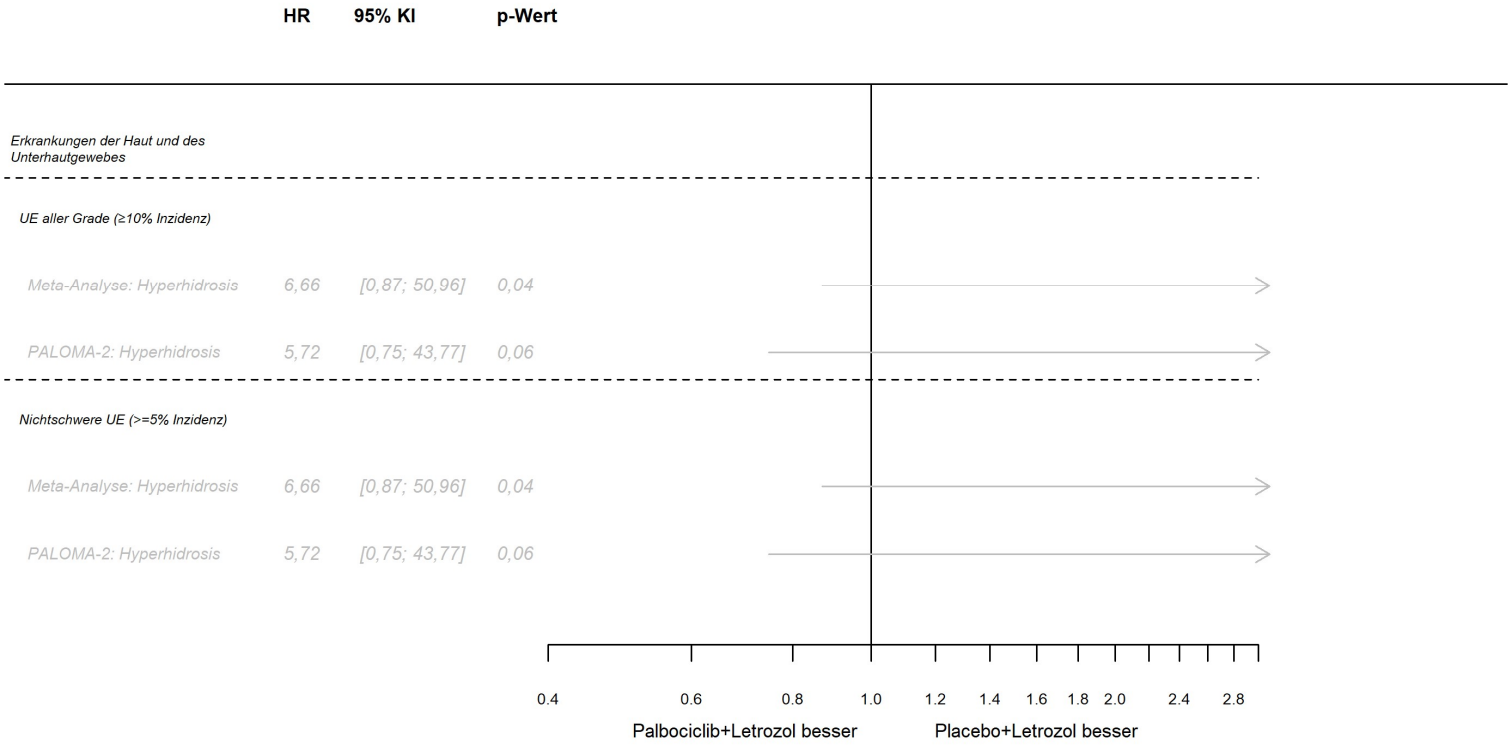


Abbildung 45: Forestplot für PT Hyperhidrosis aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

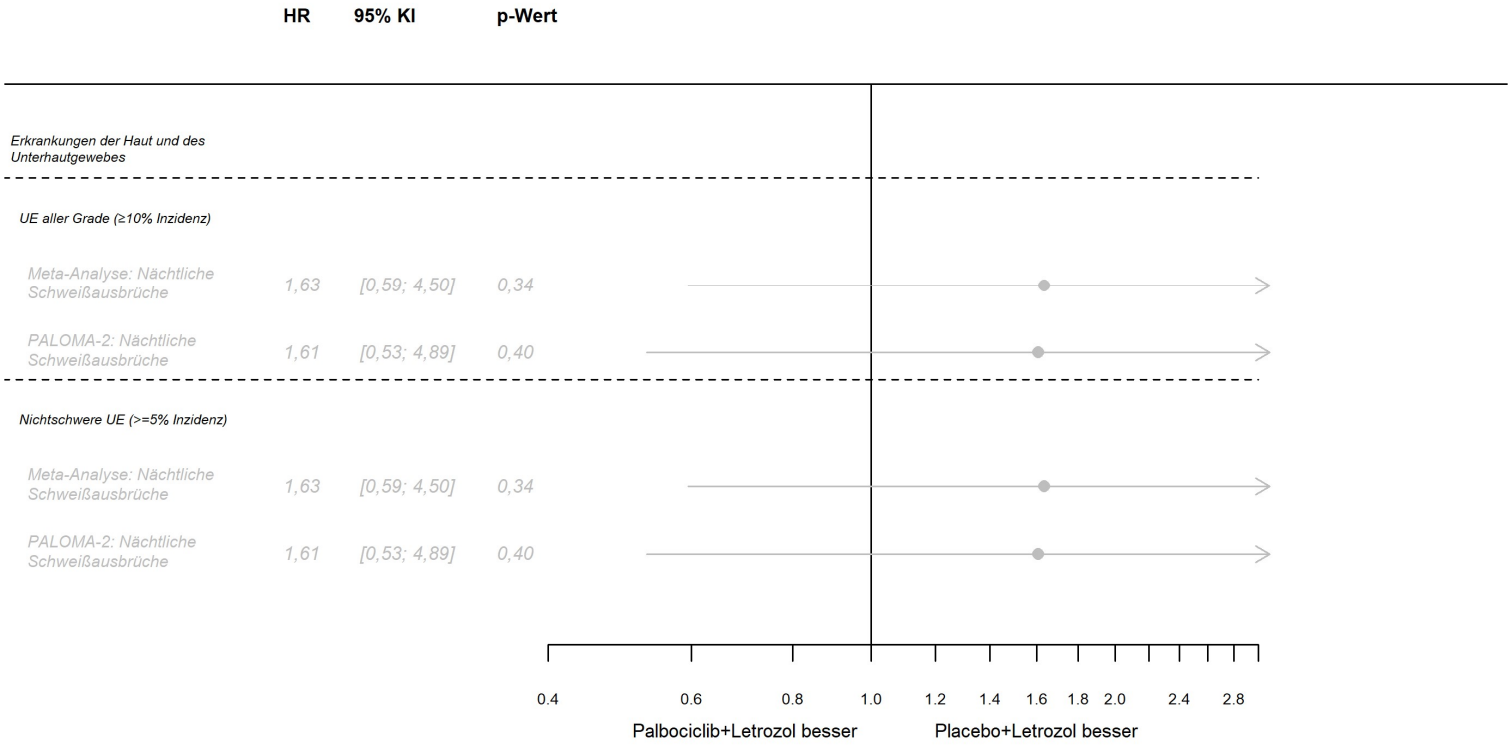


Abbildung 46: Forestplot für PT Nächtliche Schweißausbrüche aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

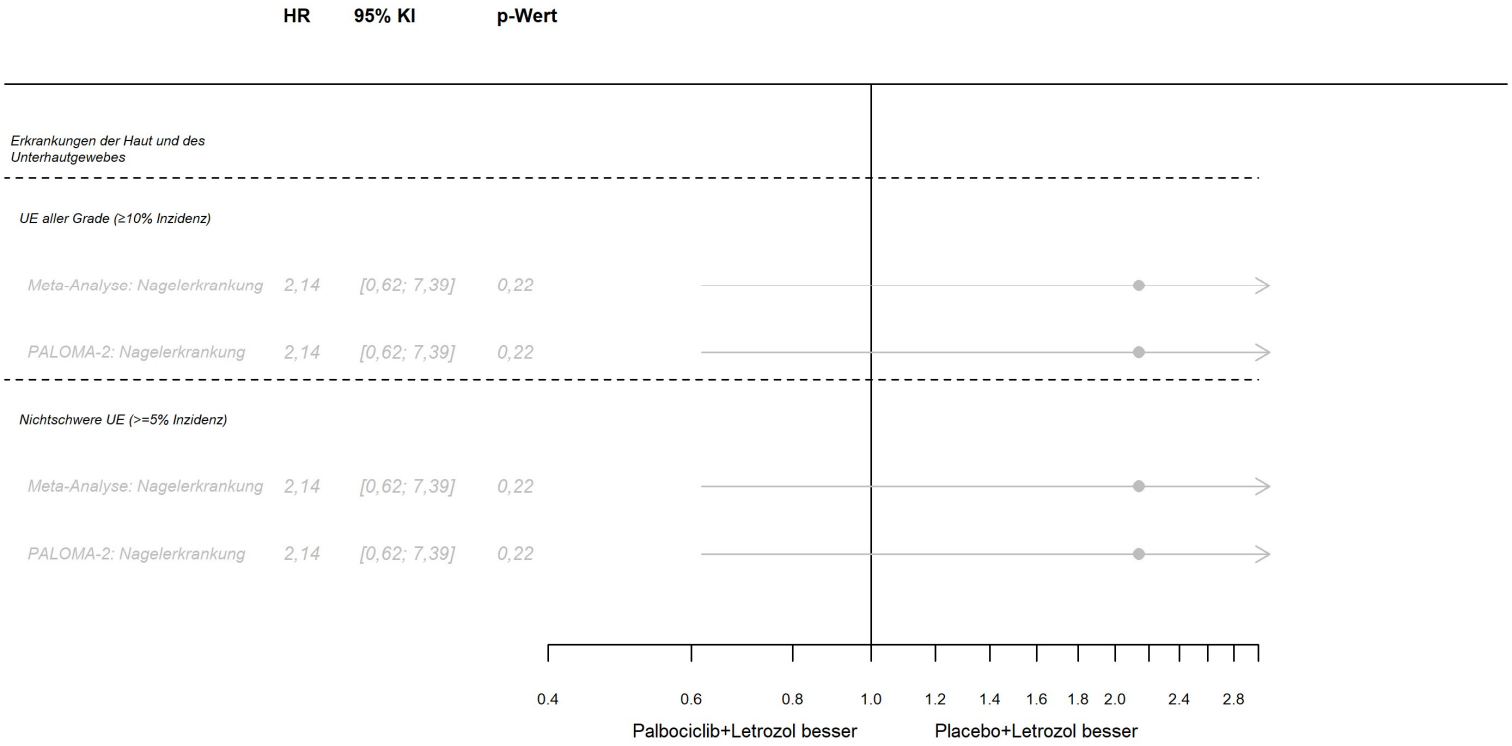


Abbildung 47: Forestplot für PT Nagelerkrankung aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

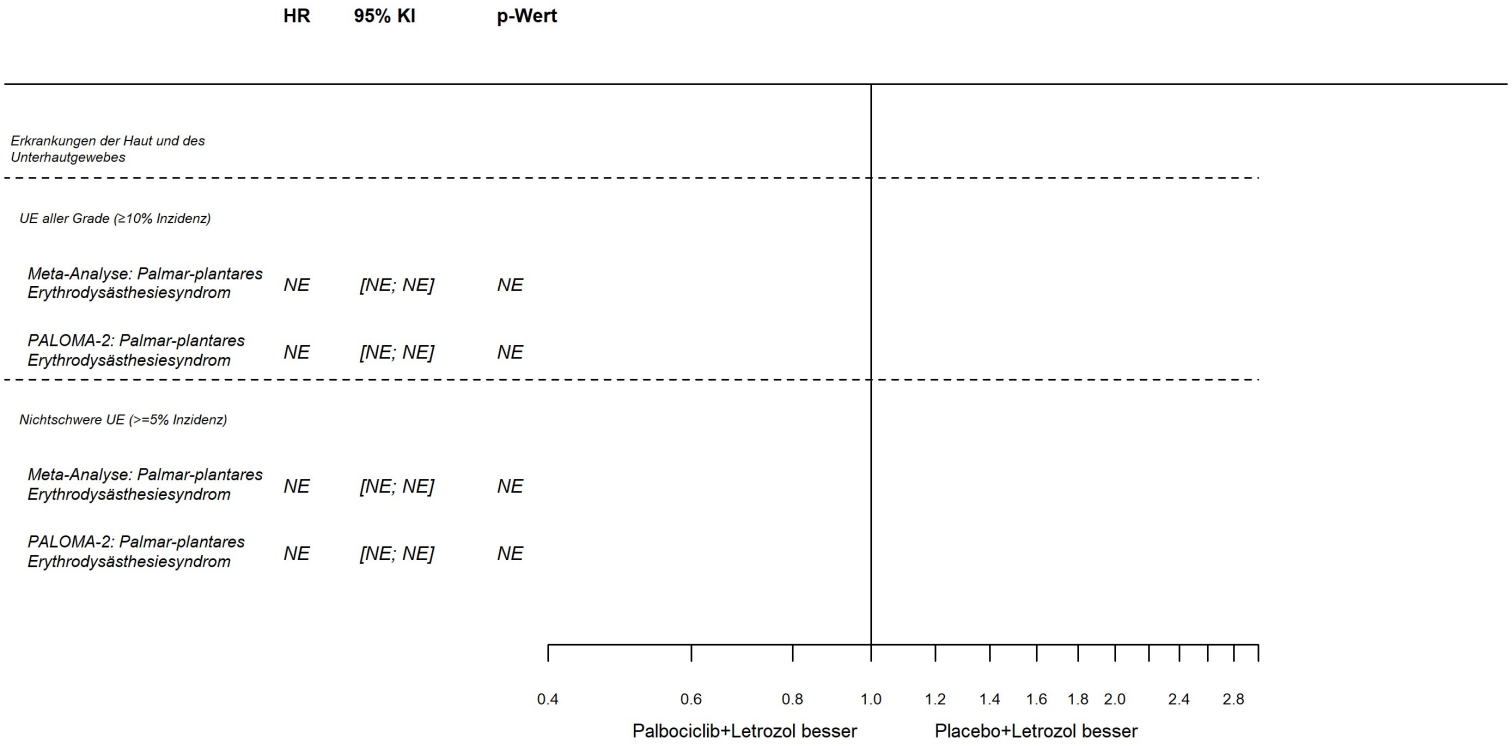


Abbildung 48: Forestplot für PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

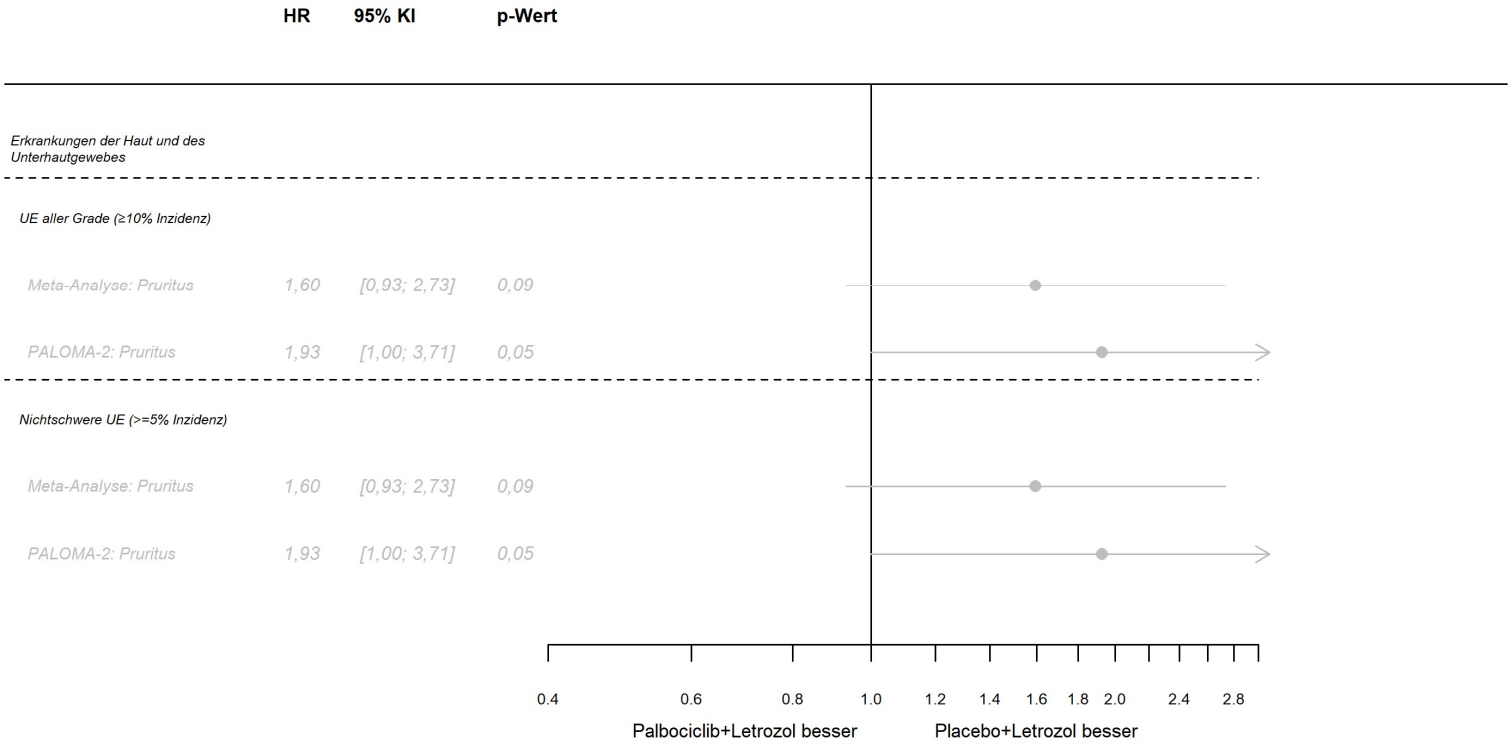


Abbildung 49: Forestplot für PT Pruritus aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

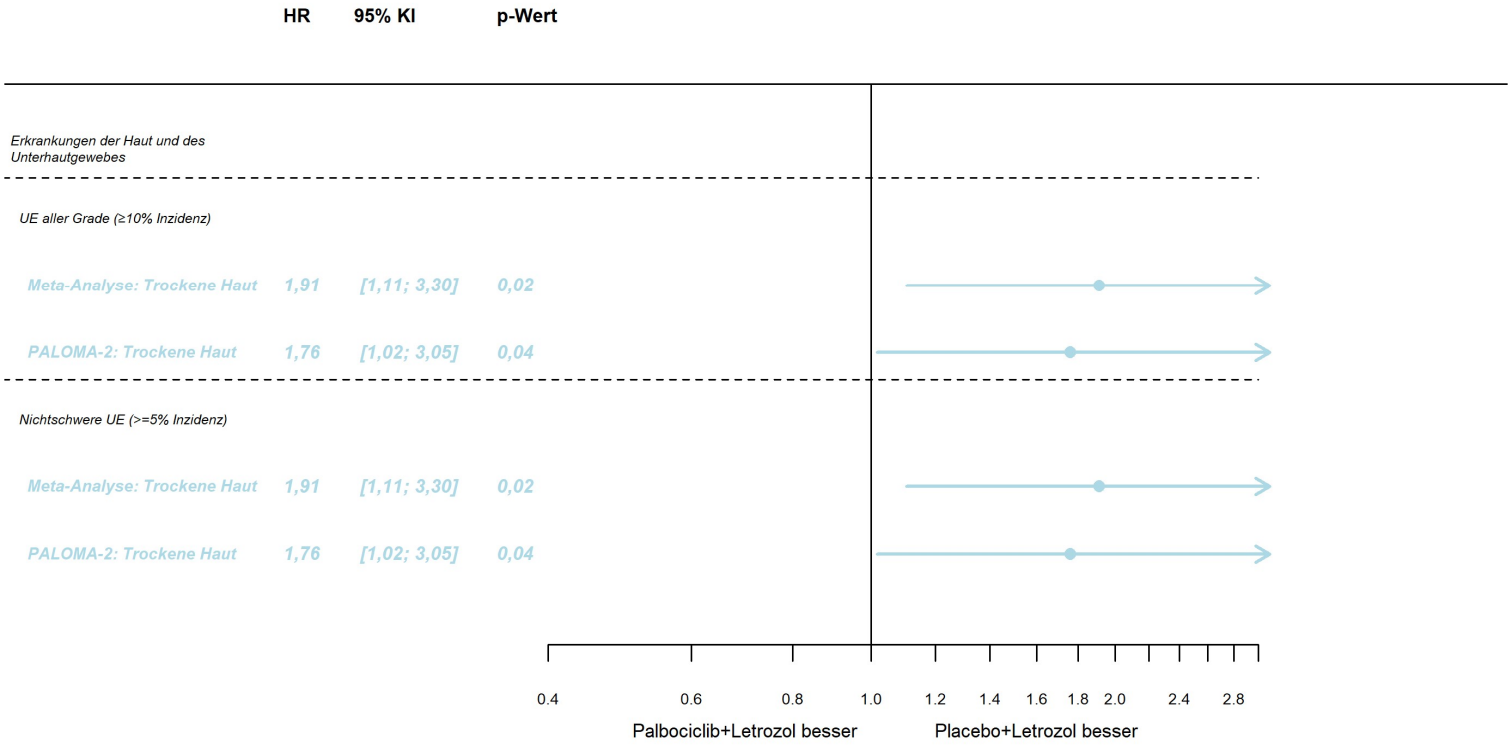


Abbildung 50: Forestplot für PT Trockene Haut aus SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

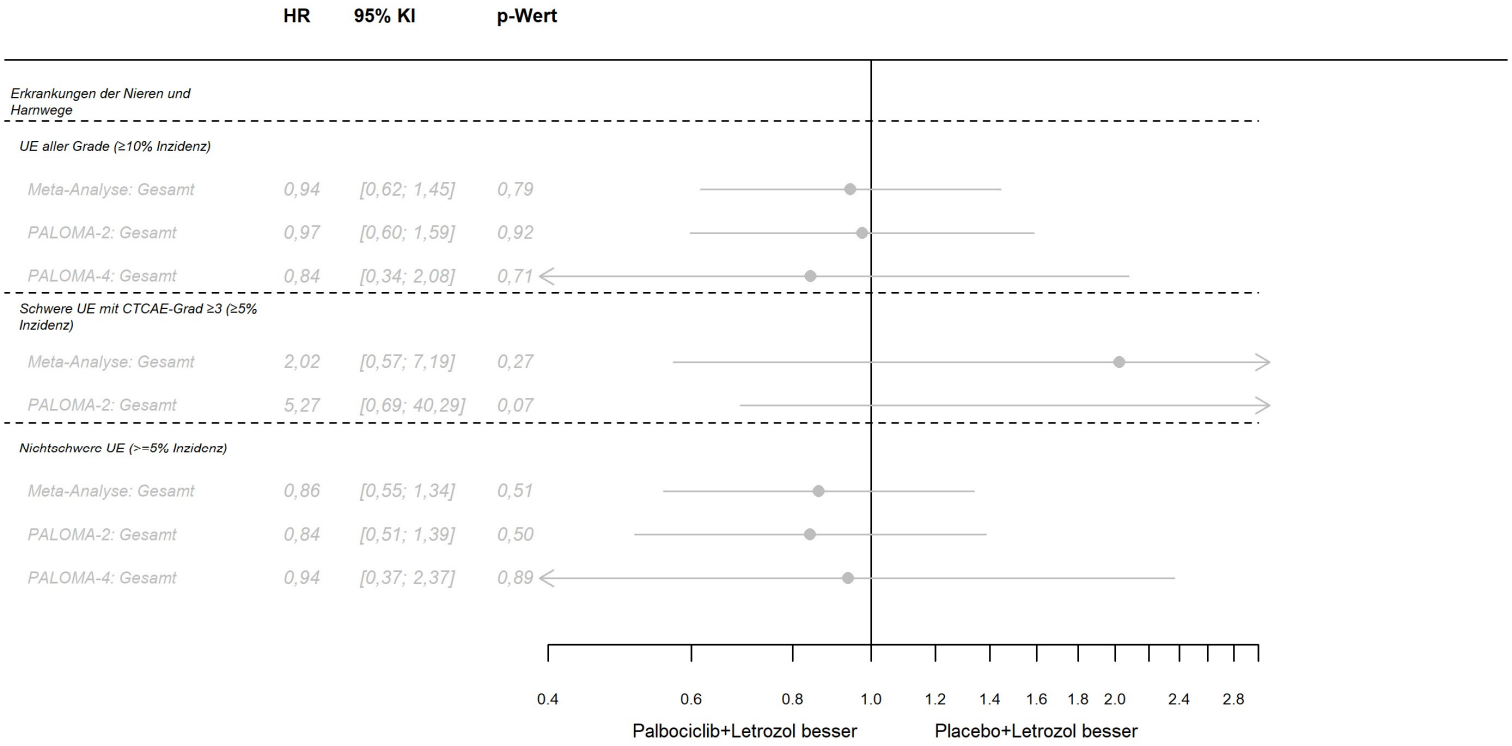


Abbildung 51: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

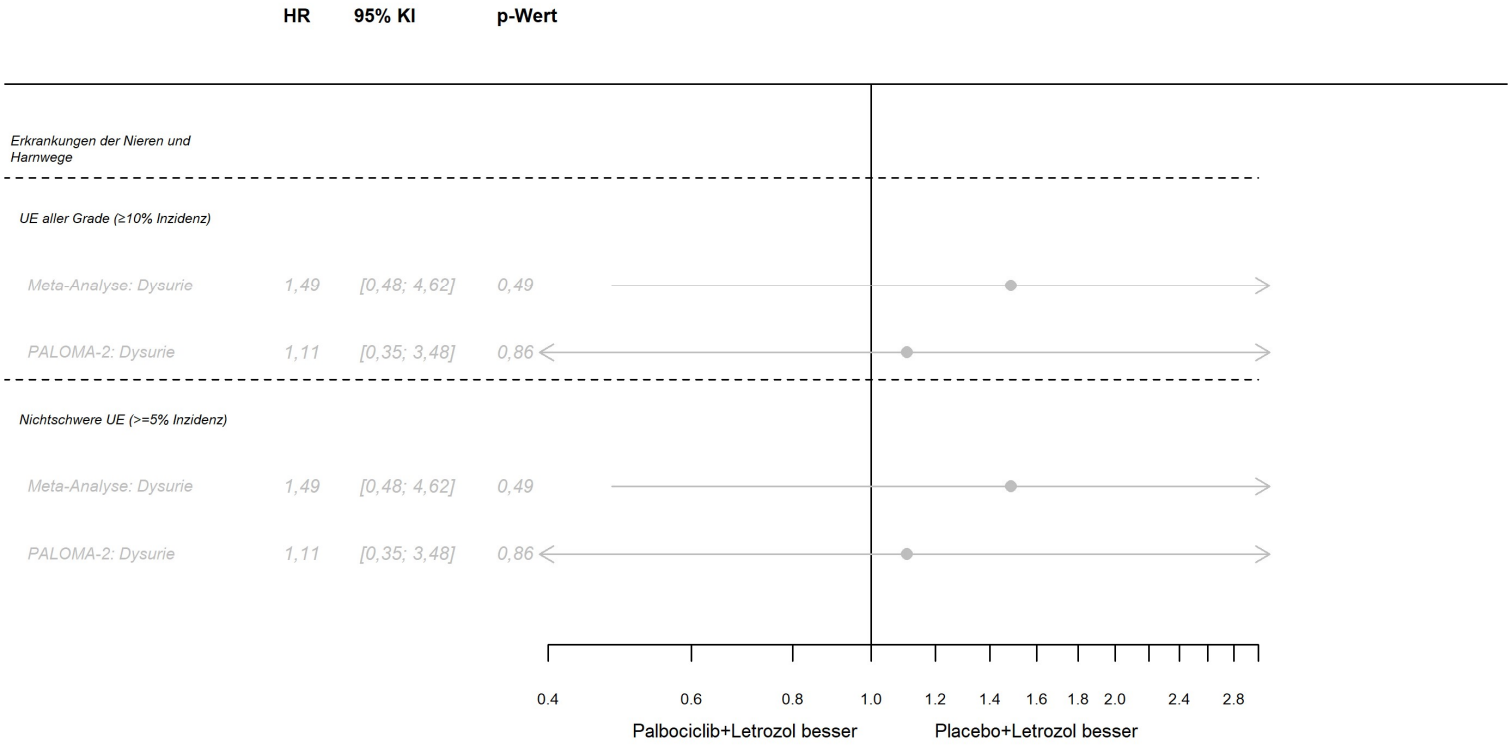


Abbildung 52: Forestplot für PT Dysurie aus SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

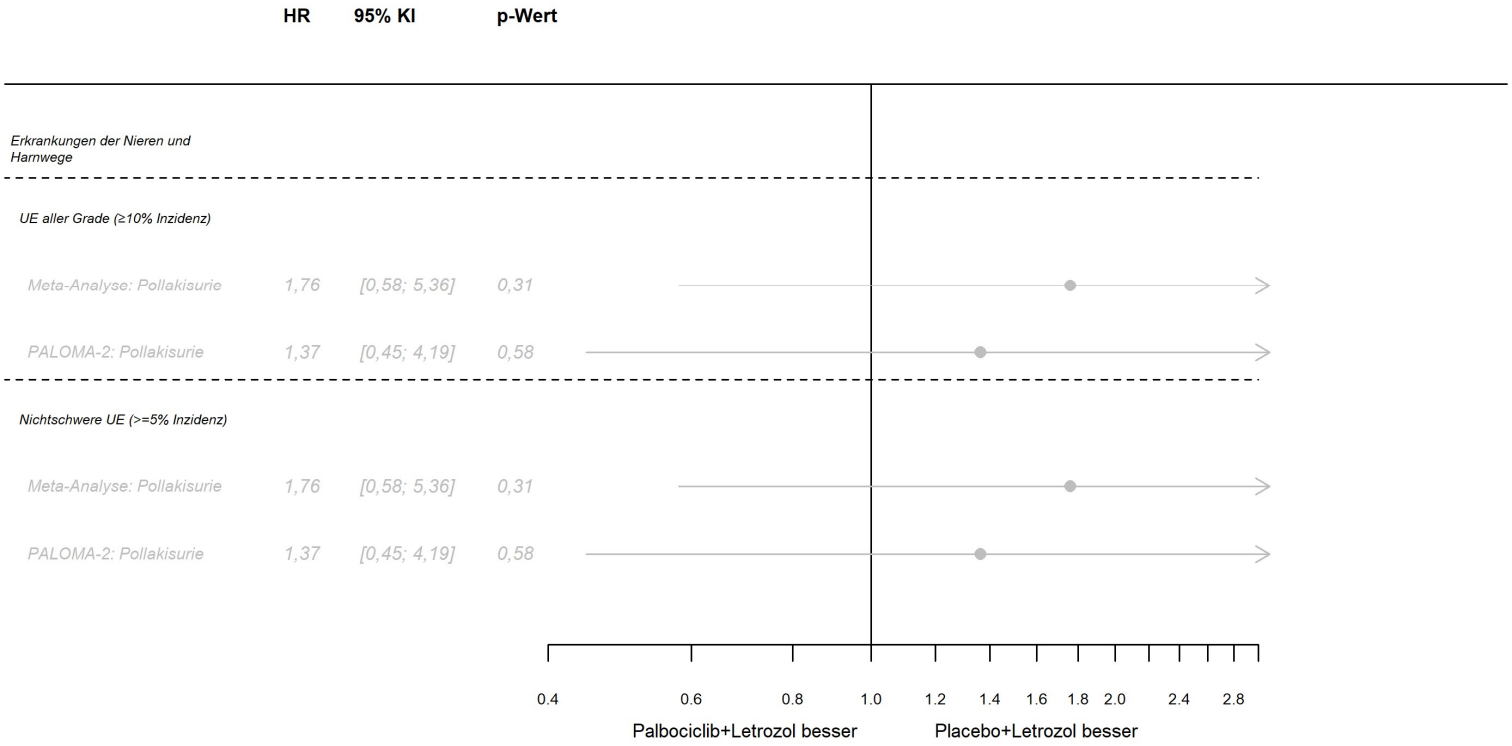


Abbildung 53: Forestplot für PT Pollakisurie aus SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

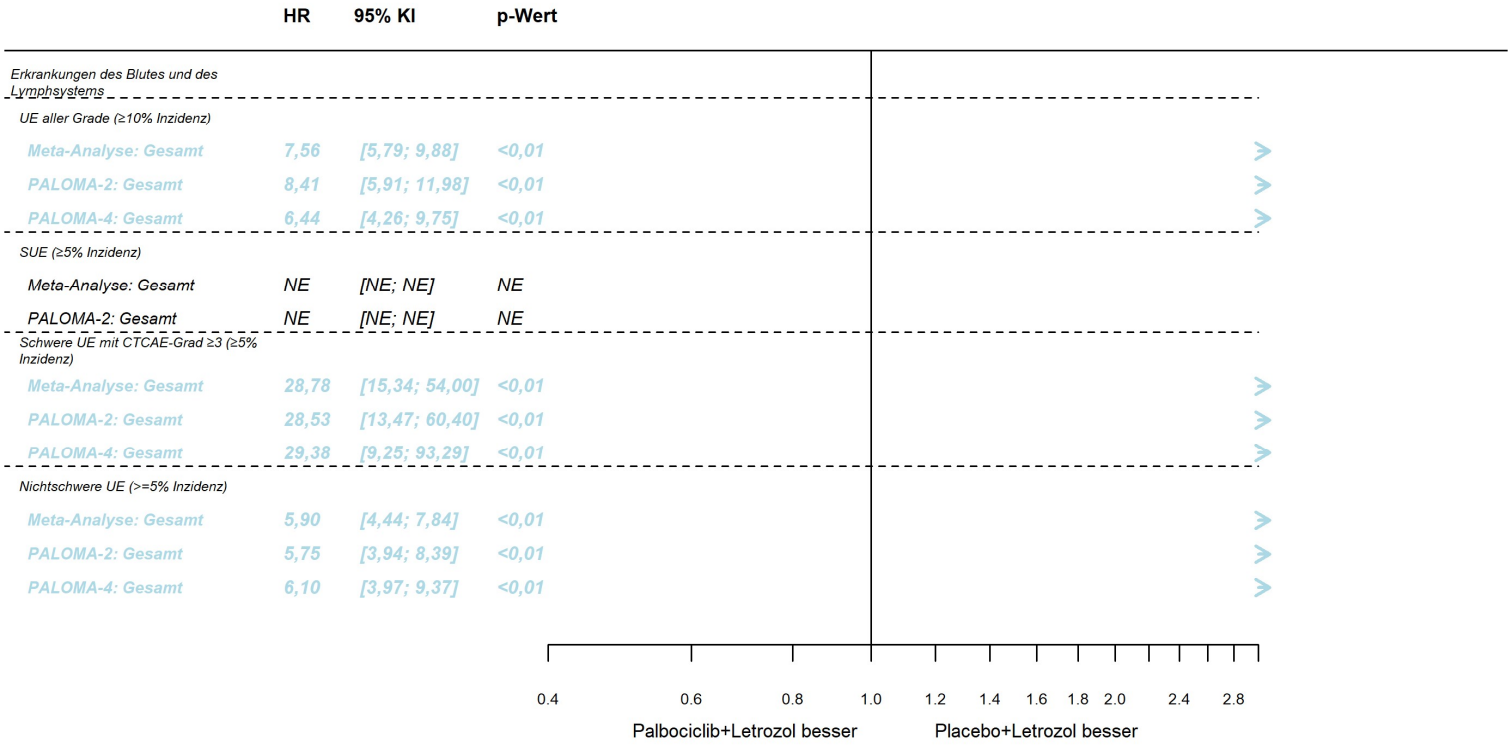


Abbildung 54: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

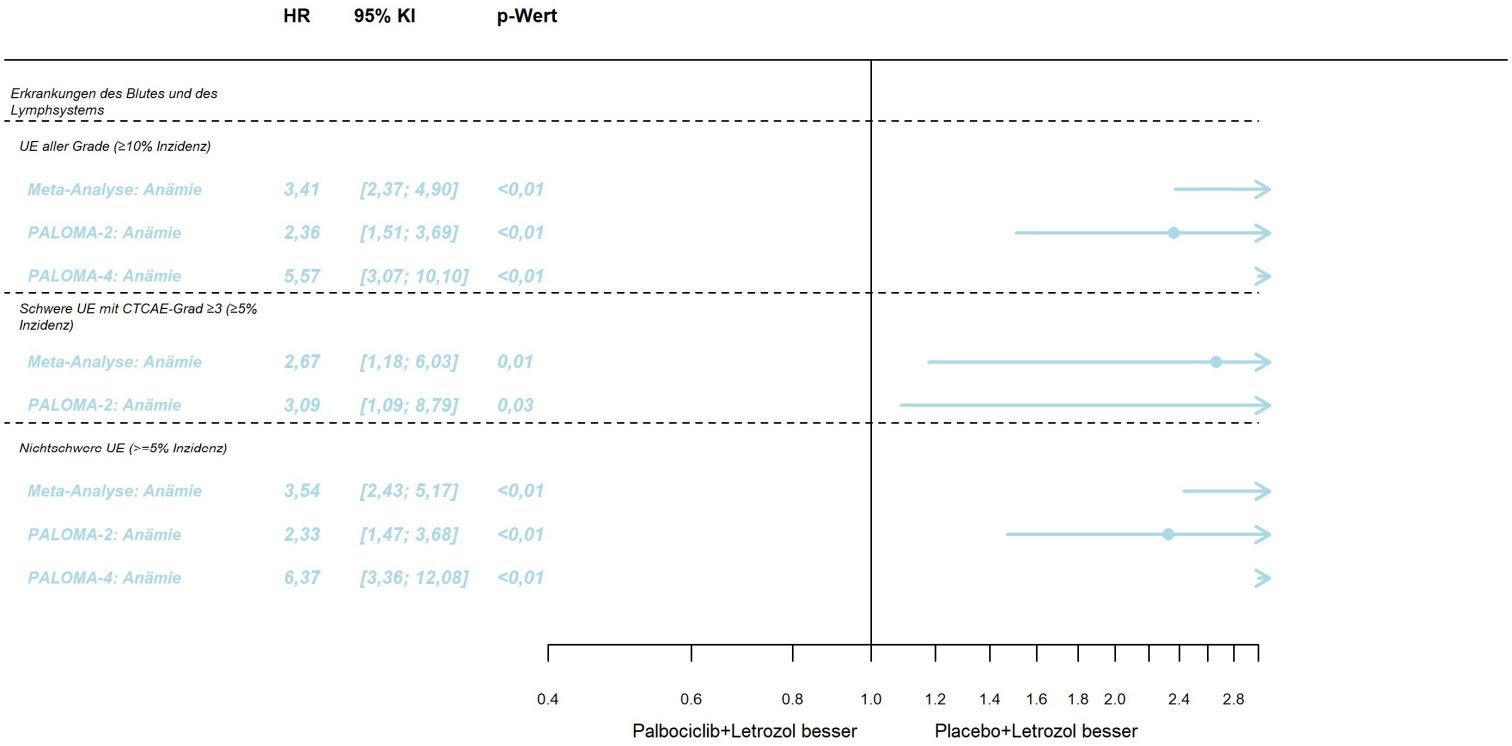


Abbildung 55: Forestplot für PT Anämie aus SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

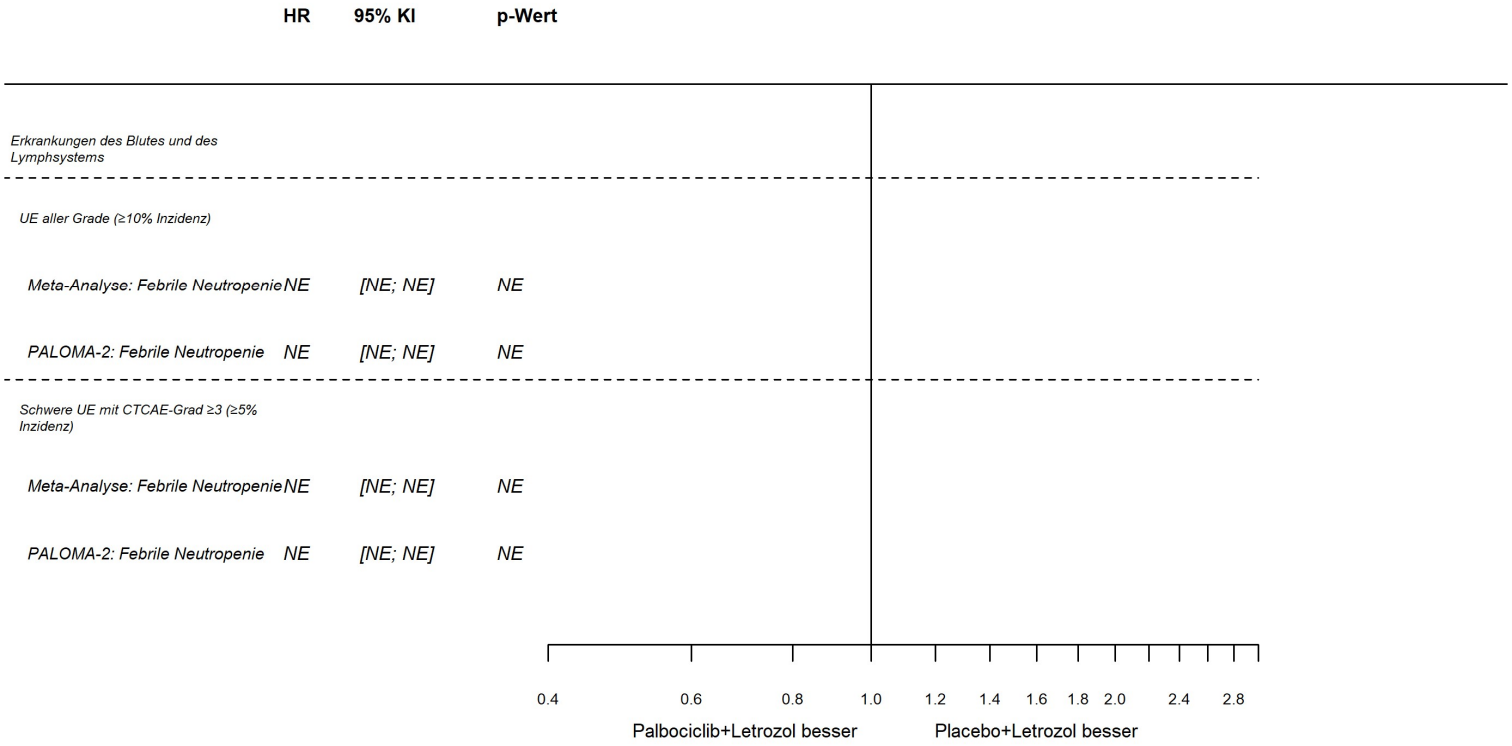


Abbildung 56: Forestplot für PT Febrile Neutropenie aus SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

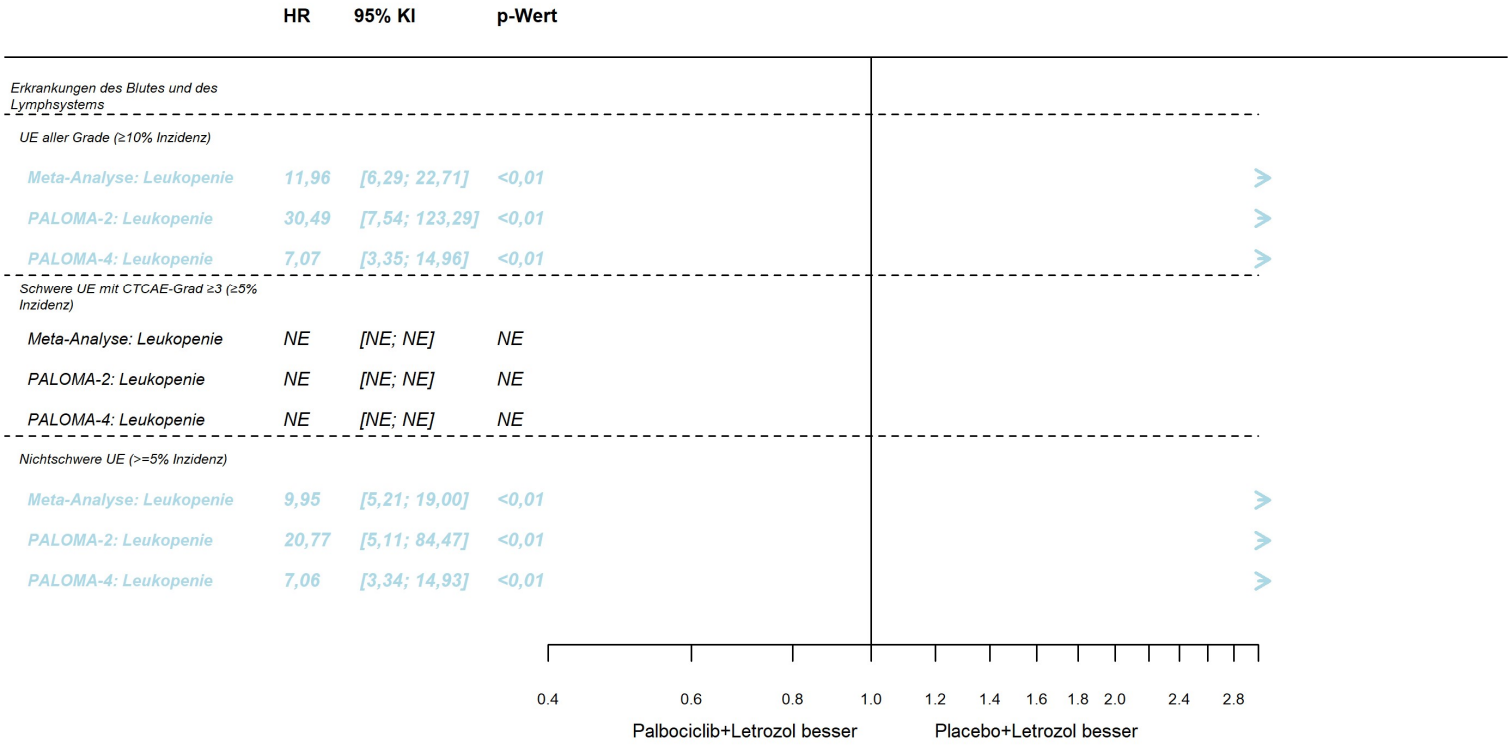


Abbildung 57: Forestplot für PT Leukopenie aus SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

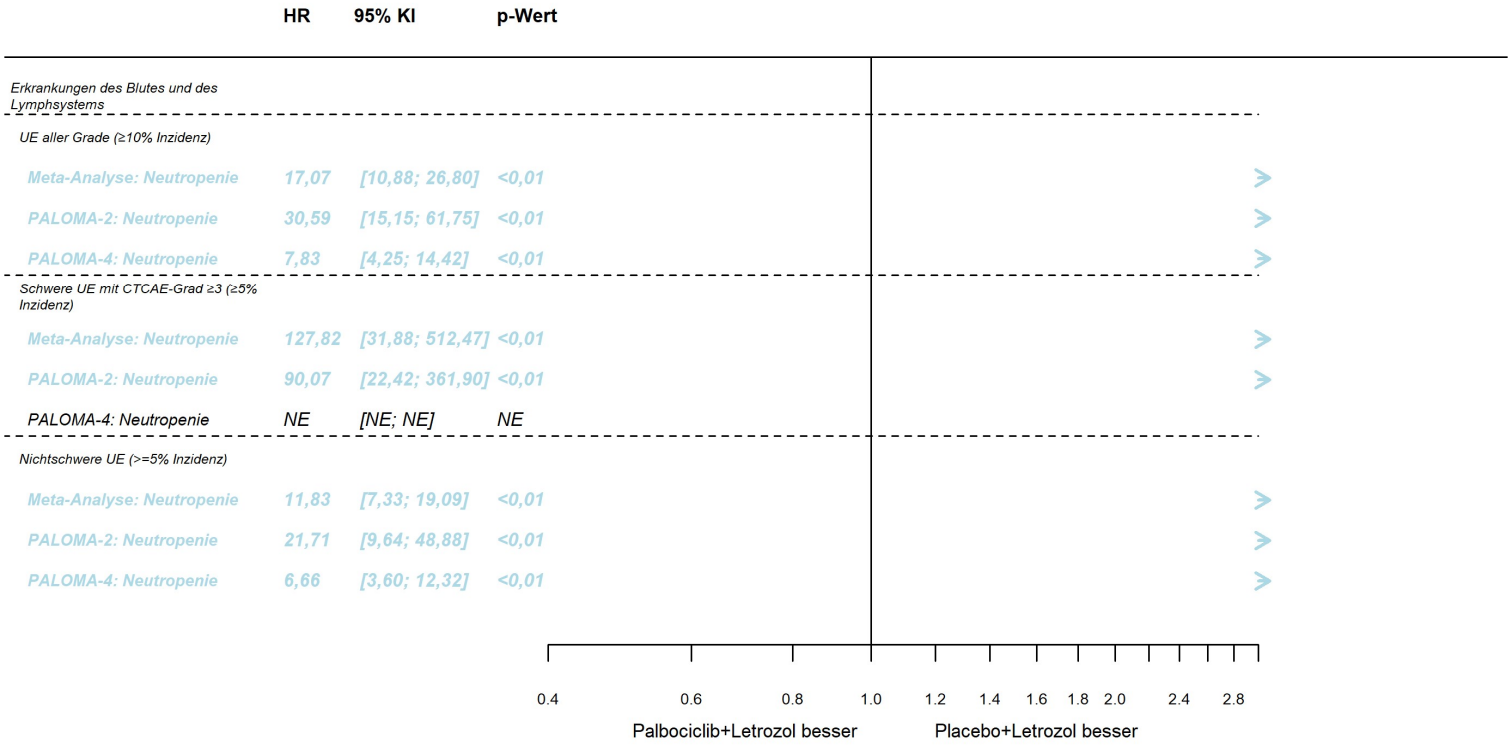


Abbildung 58: Forestplot für PT Neutropenie aus SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

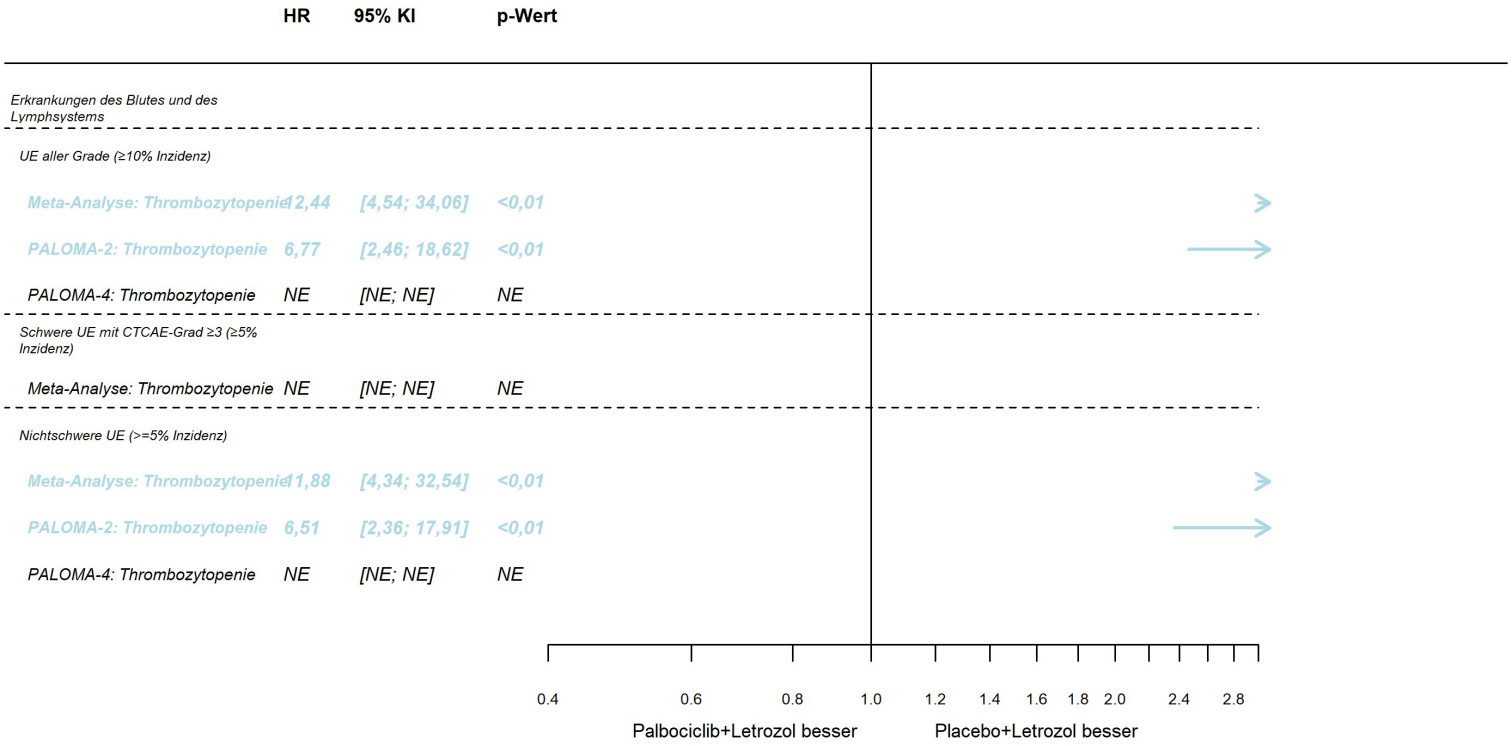


Abbildung 59: Forestplot für PT Thrombozytopenie aus SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

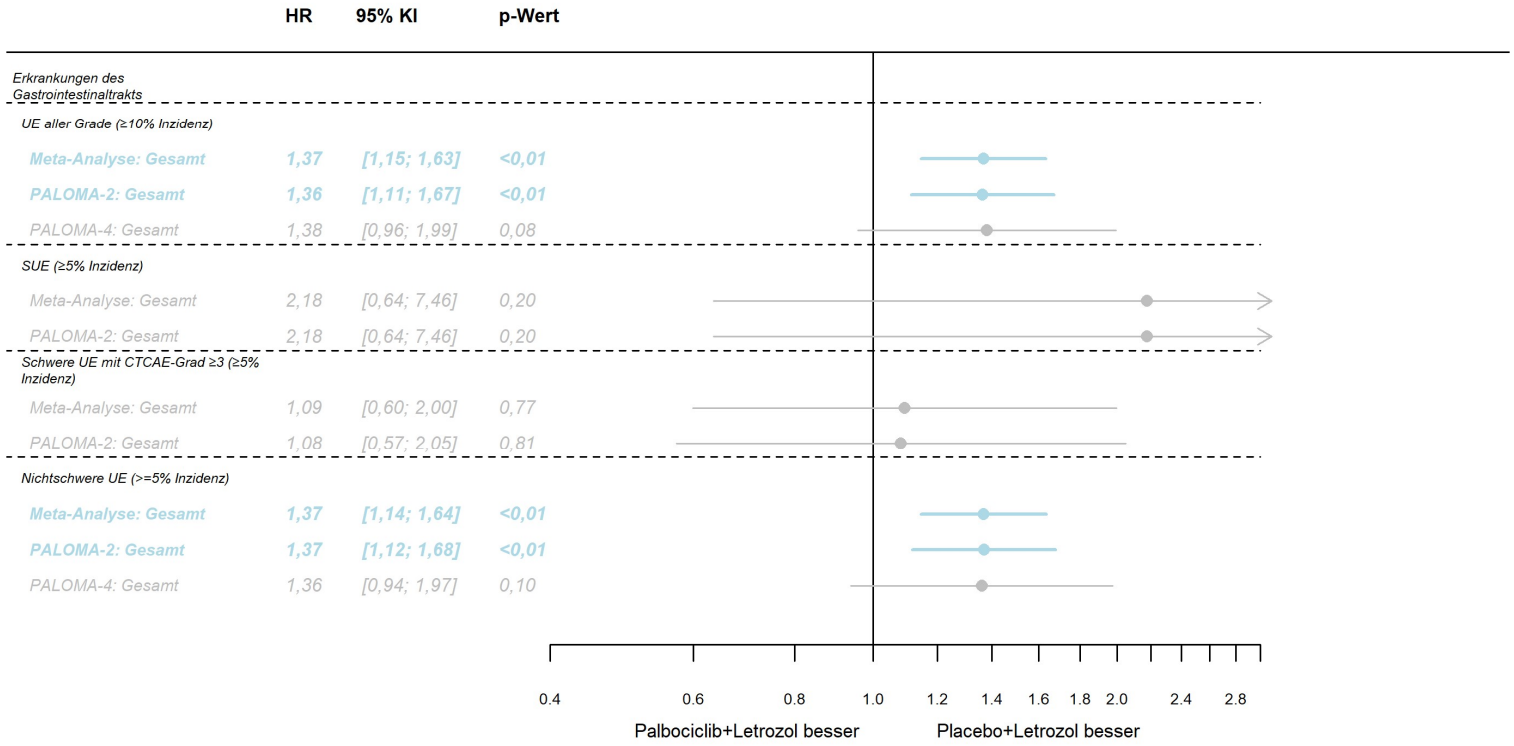


Abbildung 60: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

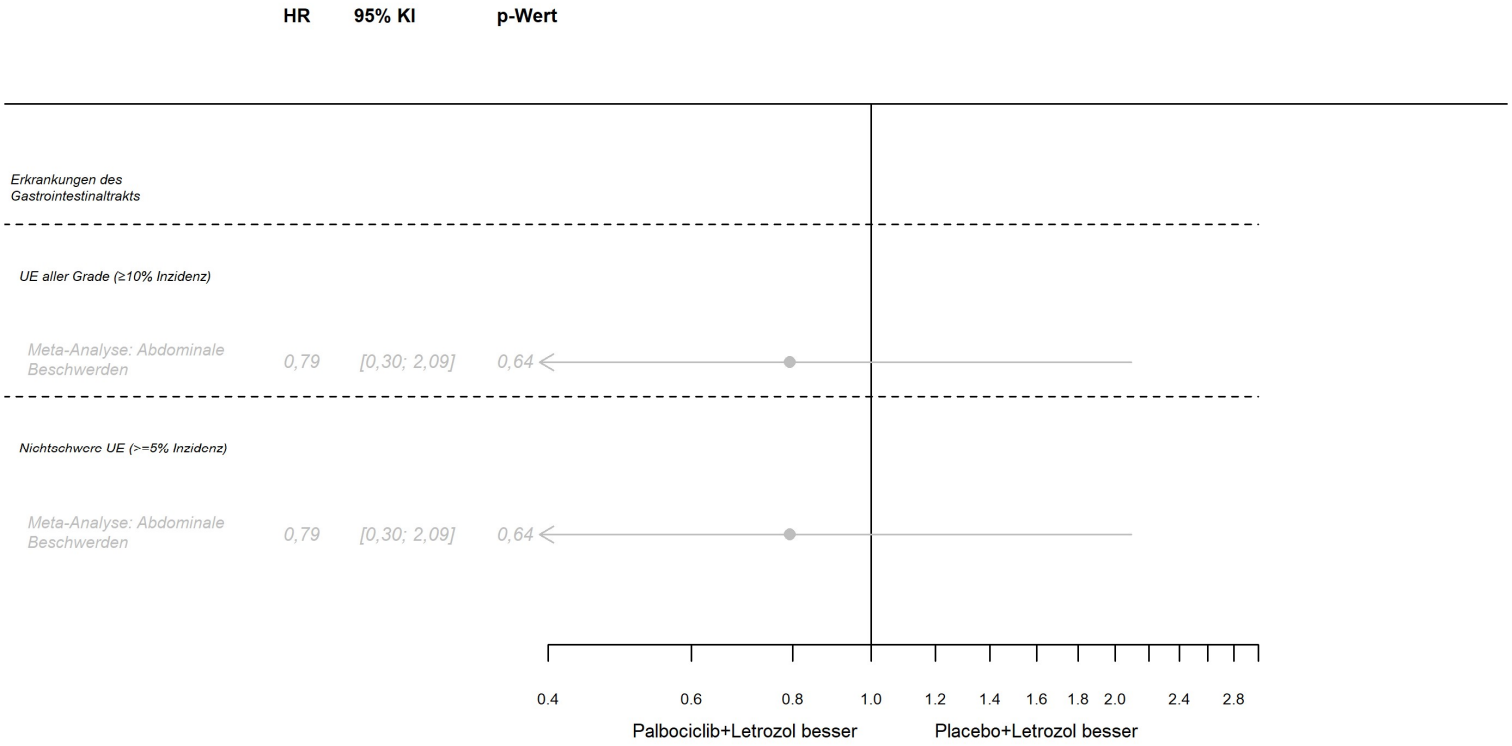


Abbildung 61: Forestplot für PT Abdominale Beschwerden aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

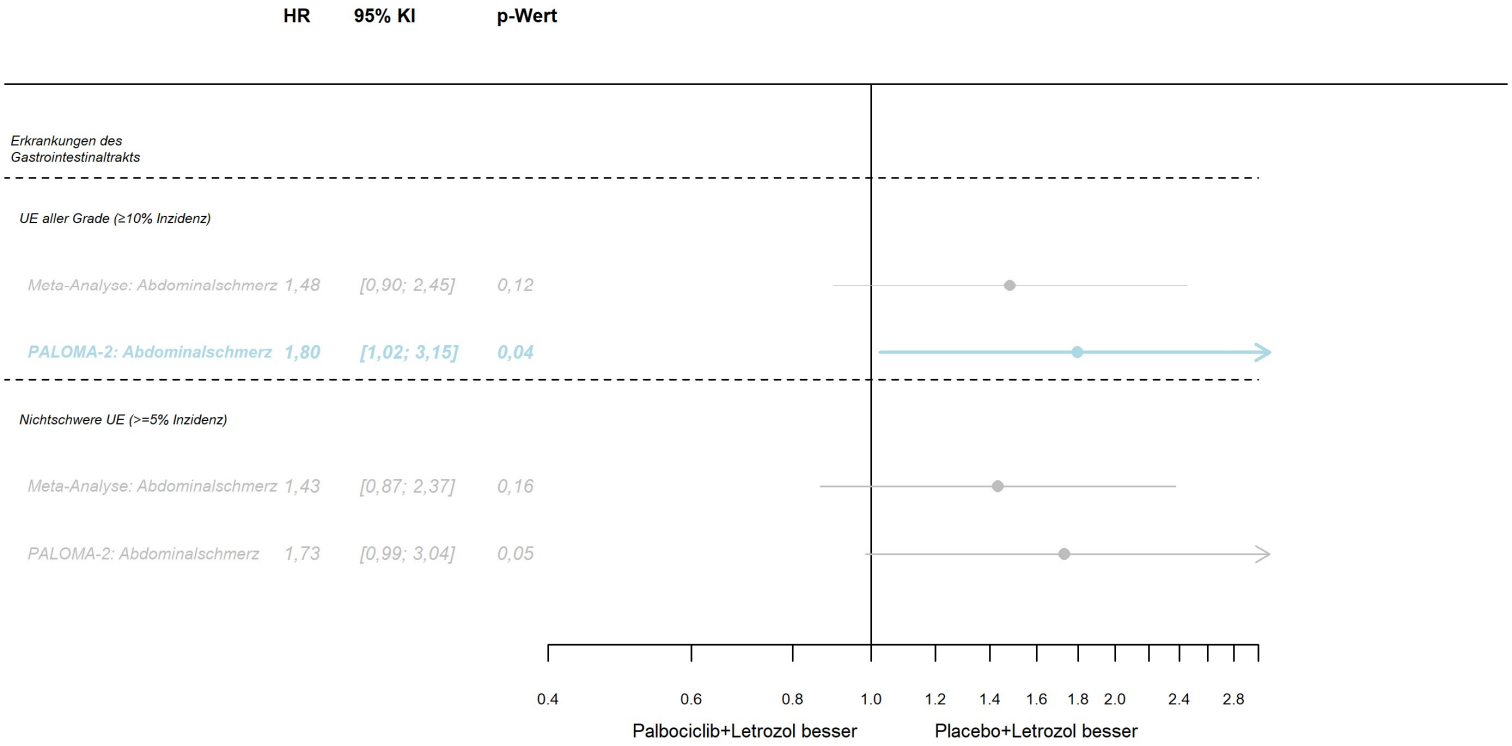


Abbildung 62: Forestplot für PT Abdominalschmerz aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

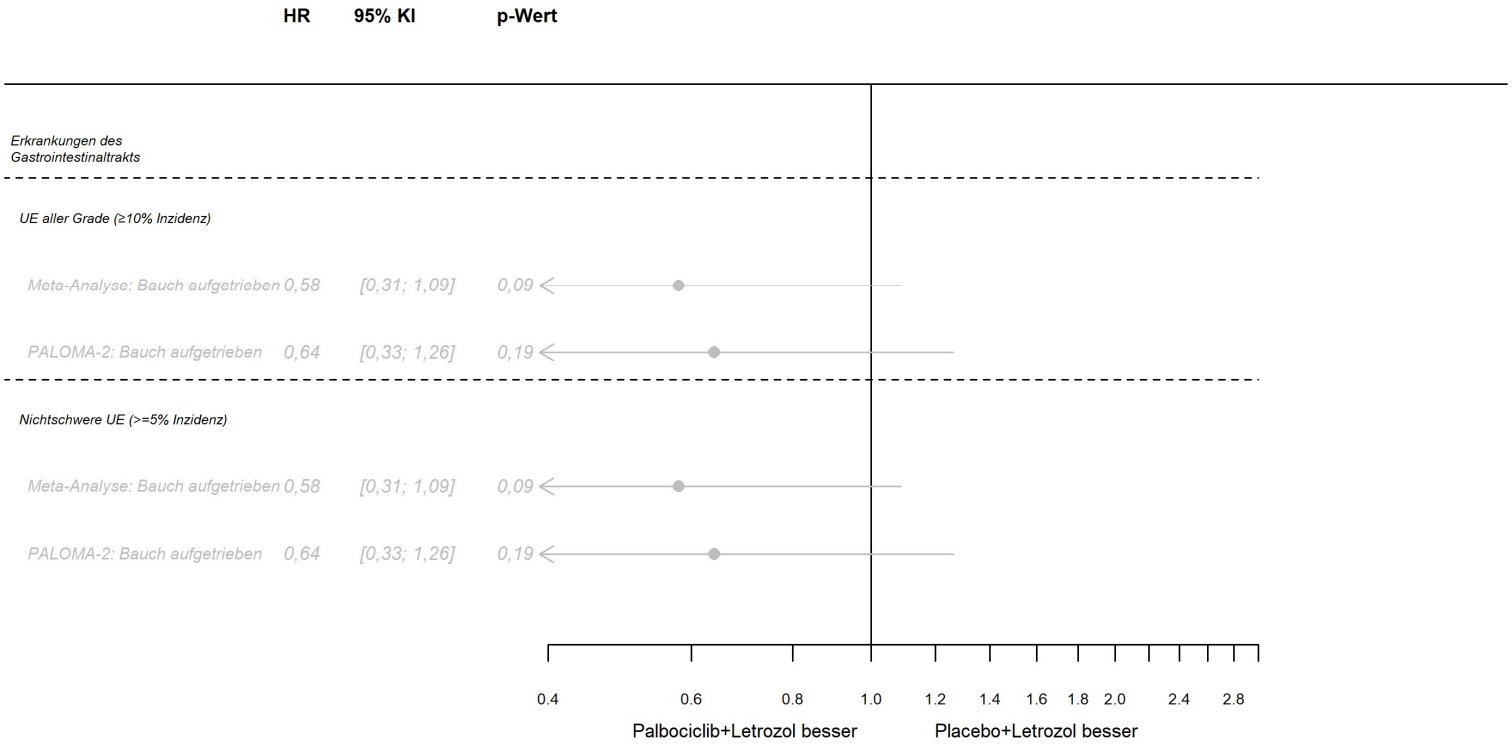


Abbildung 63: Forestplot für PT Bauch aufgetrieben aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

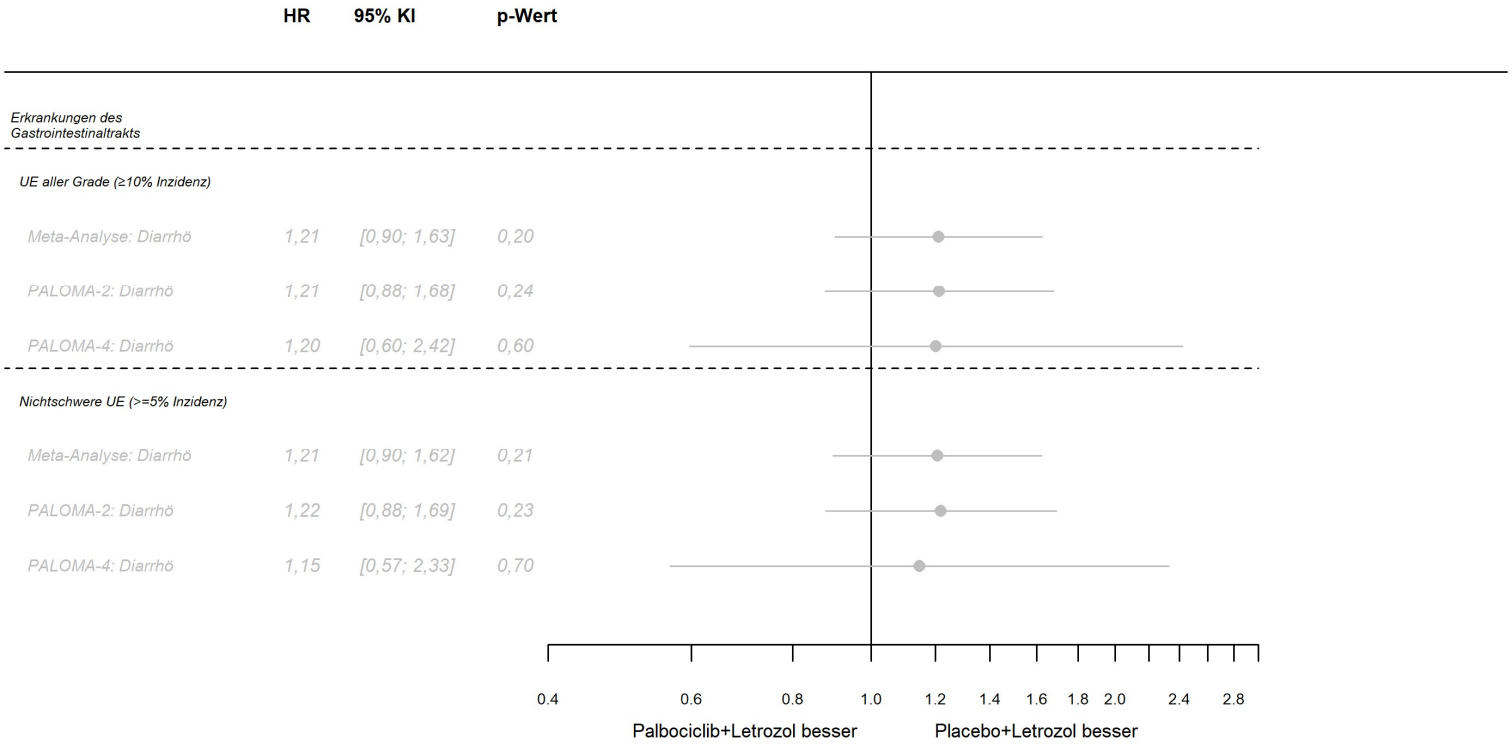


Abbildung 64: Forestplot für PT Diarrhö aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

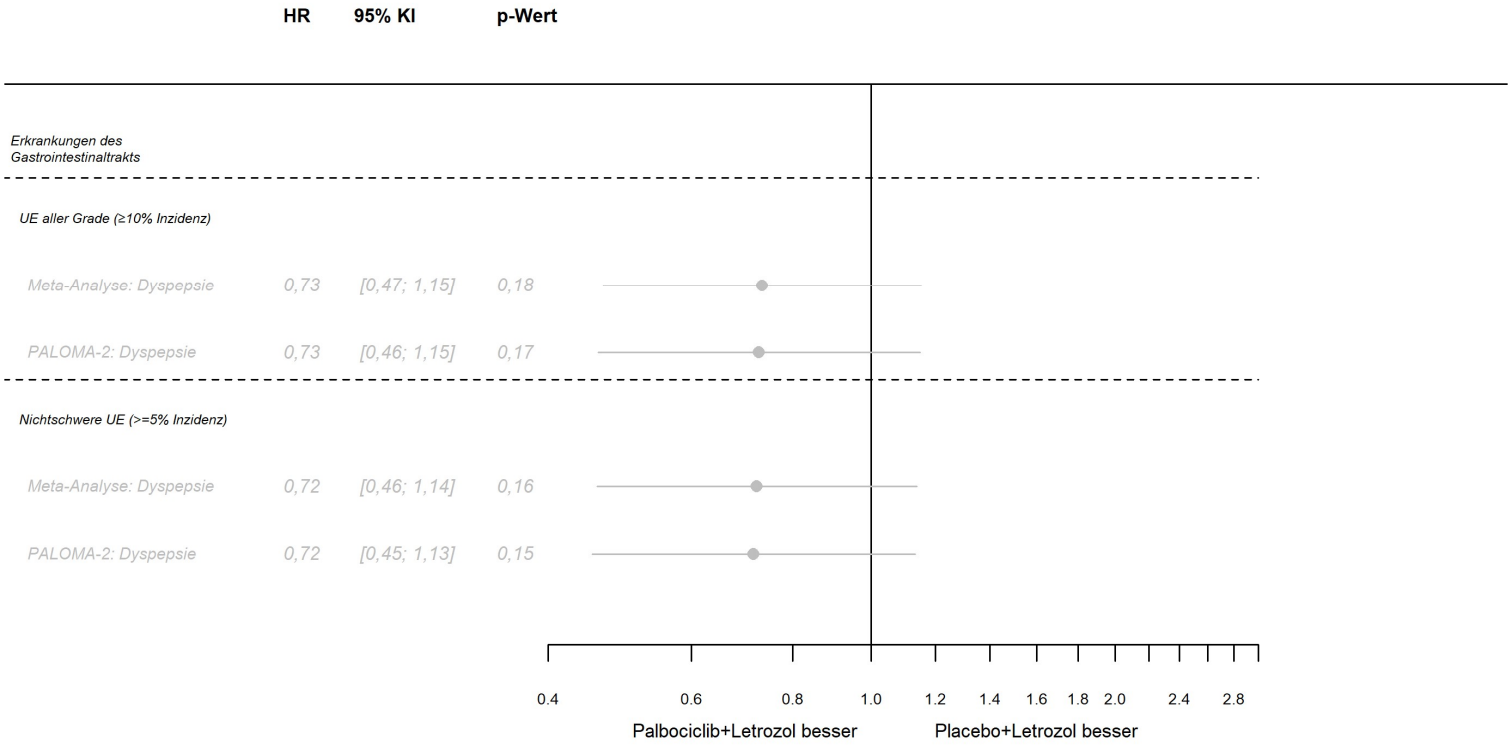


Abbildung 65: Forestplot für PT Dyspepsie aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

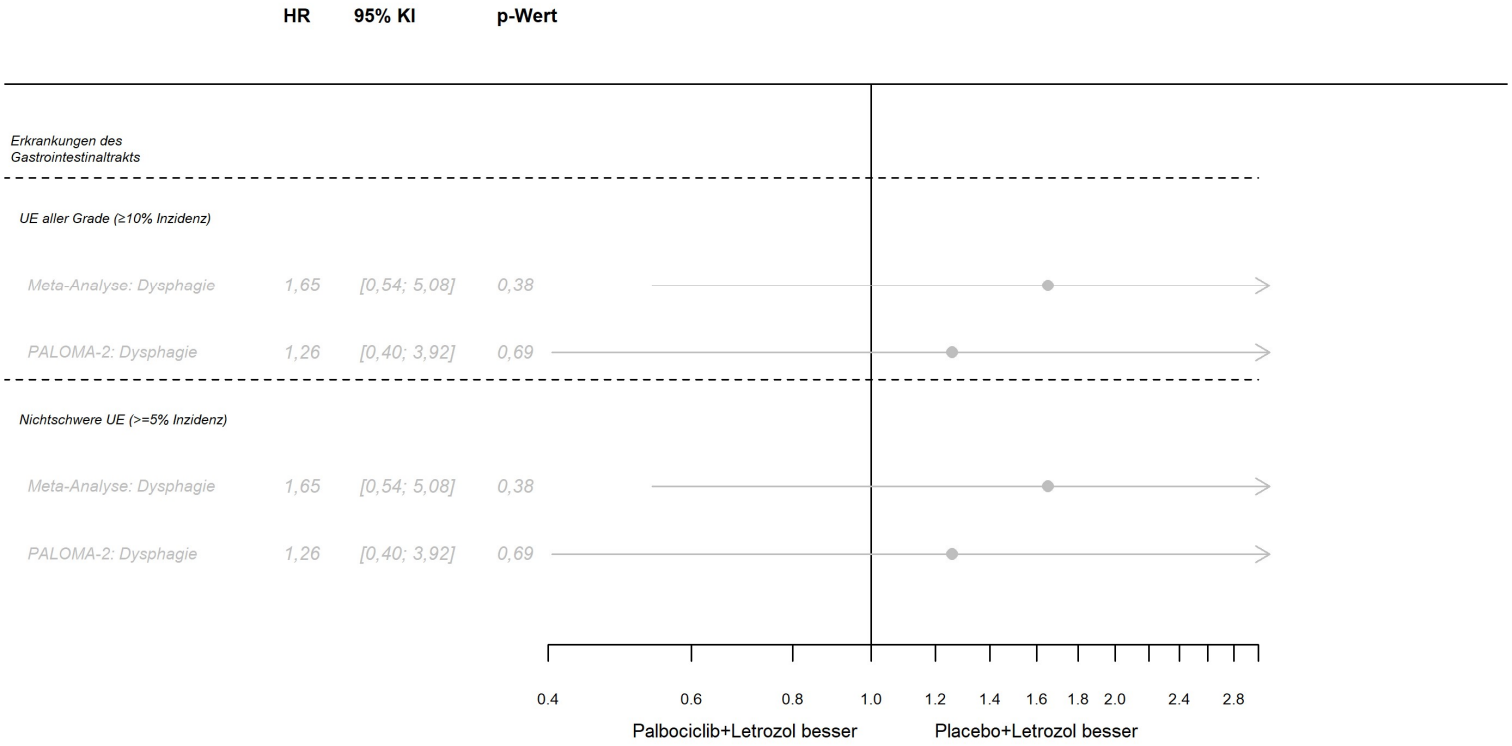


Abbildung 66: Forestplot für PT Dysphagie aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

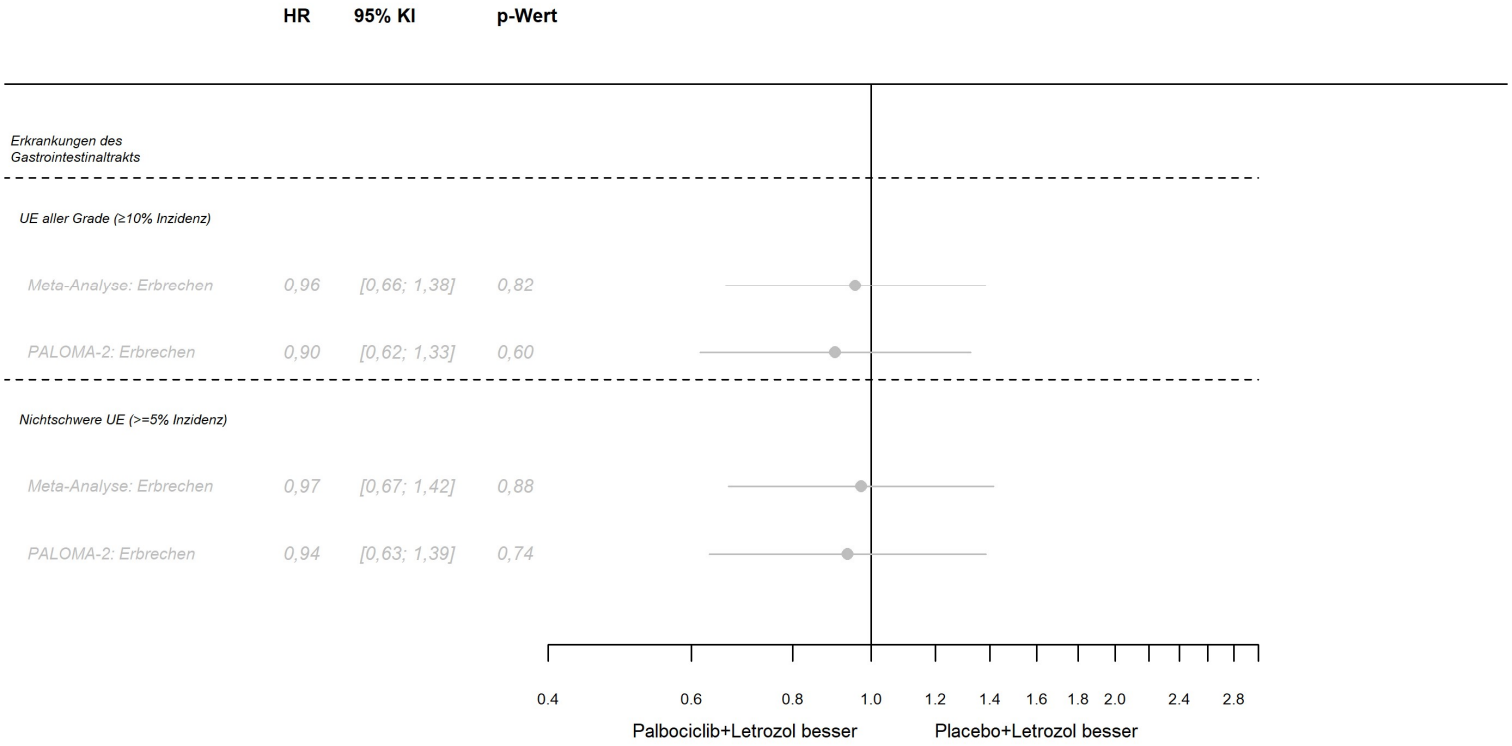


Abbildung 67: Forestplot für PT Erbrechen aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

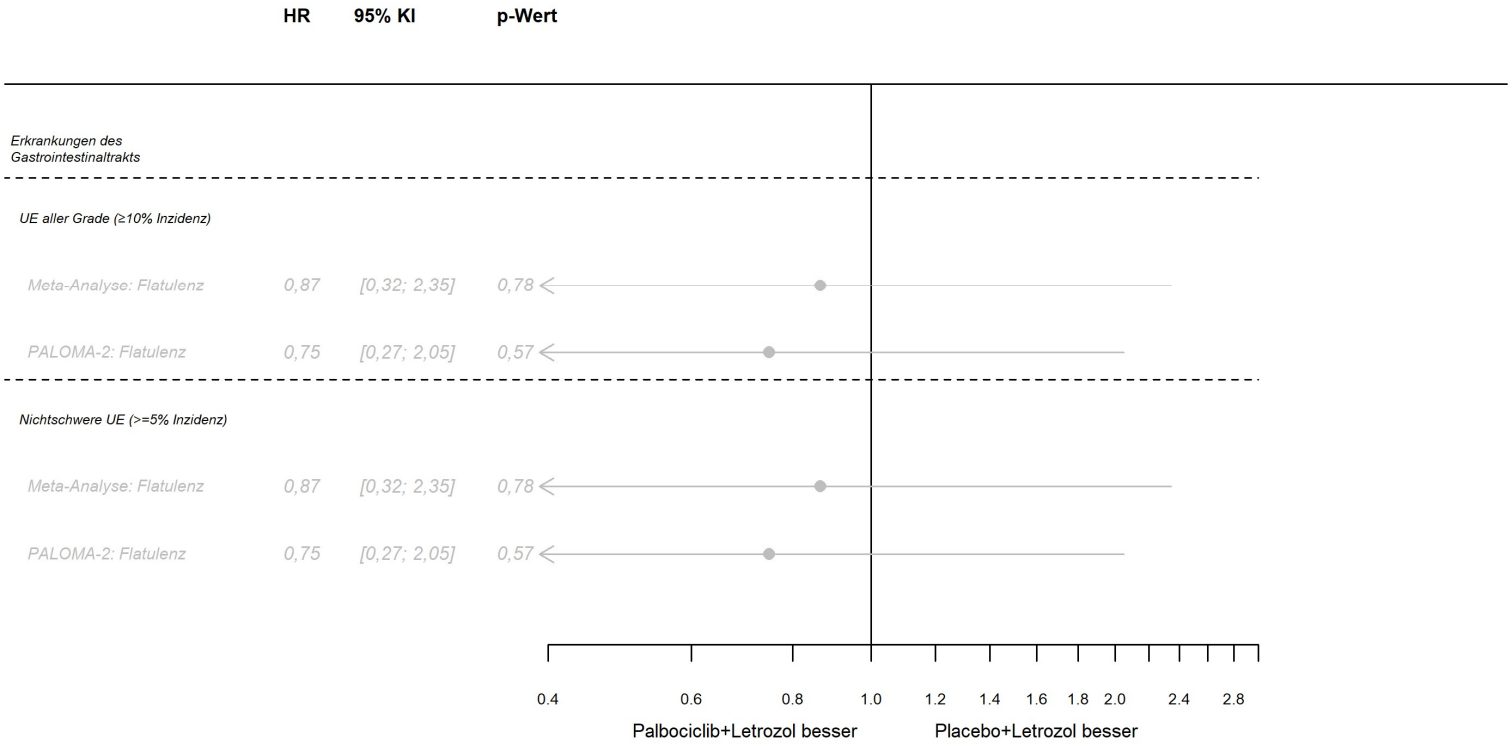


Abbildung 68: Forestplot für PT Flatulenz aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

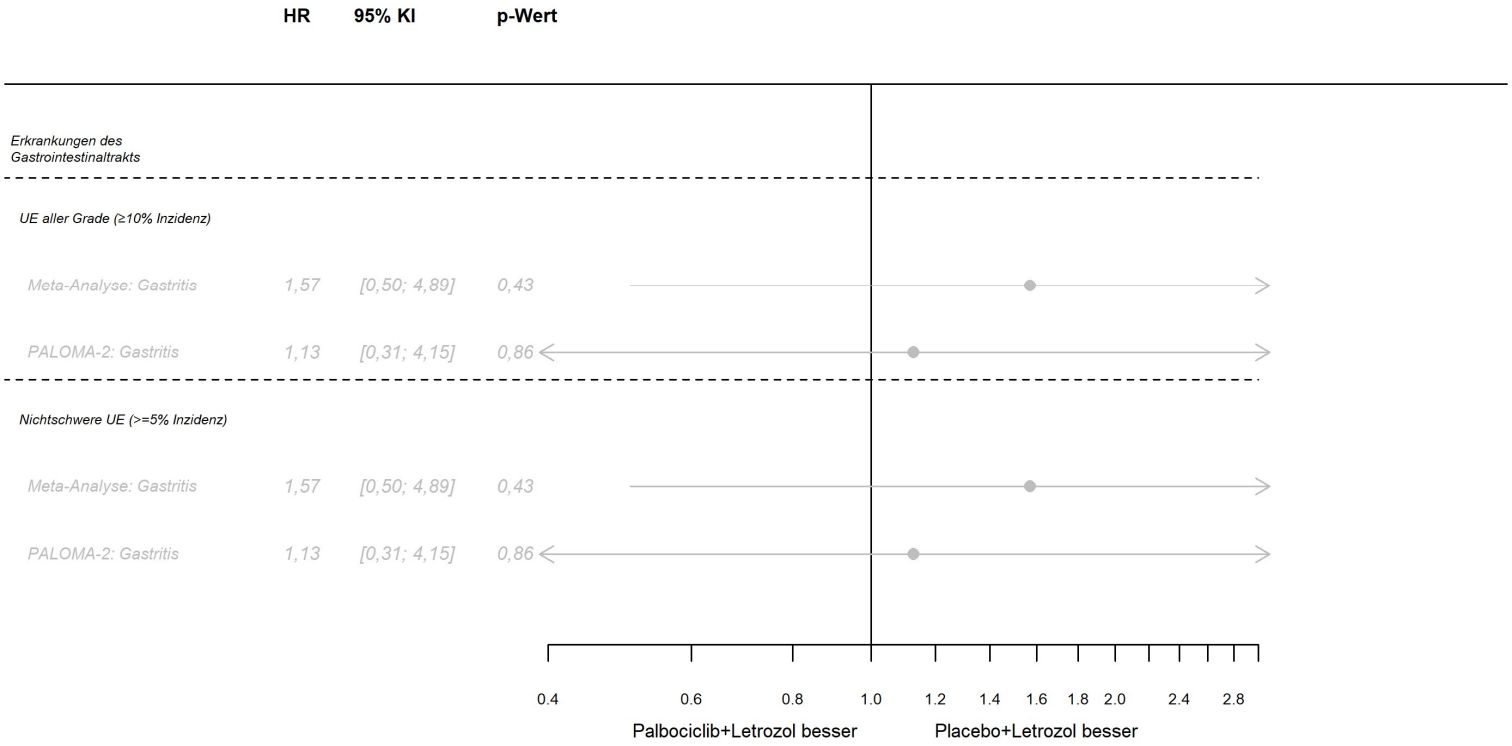


Abbildung 69: Forestplot für PT Gastritis aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

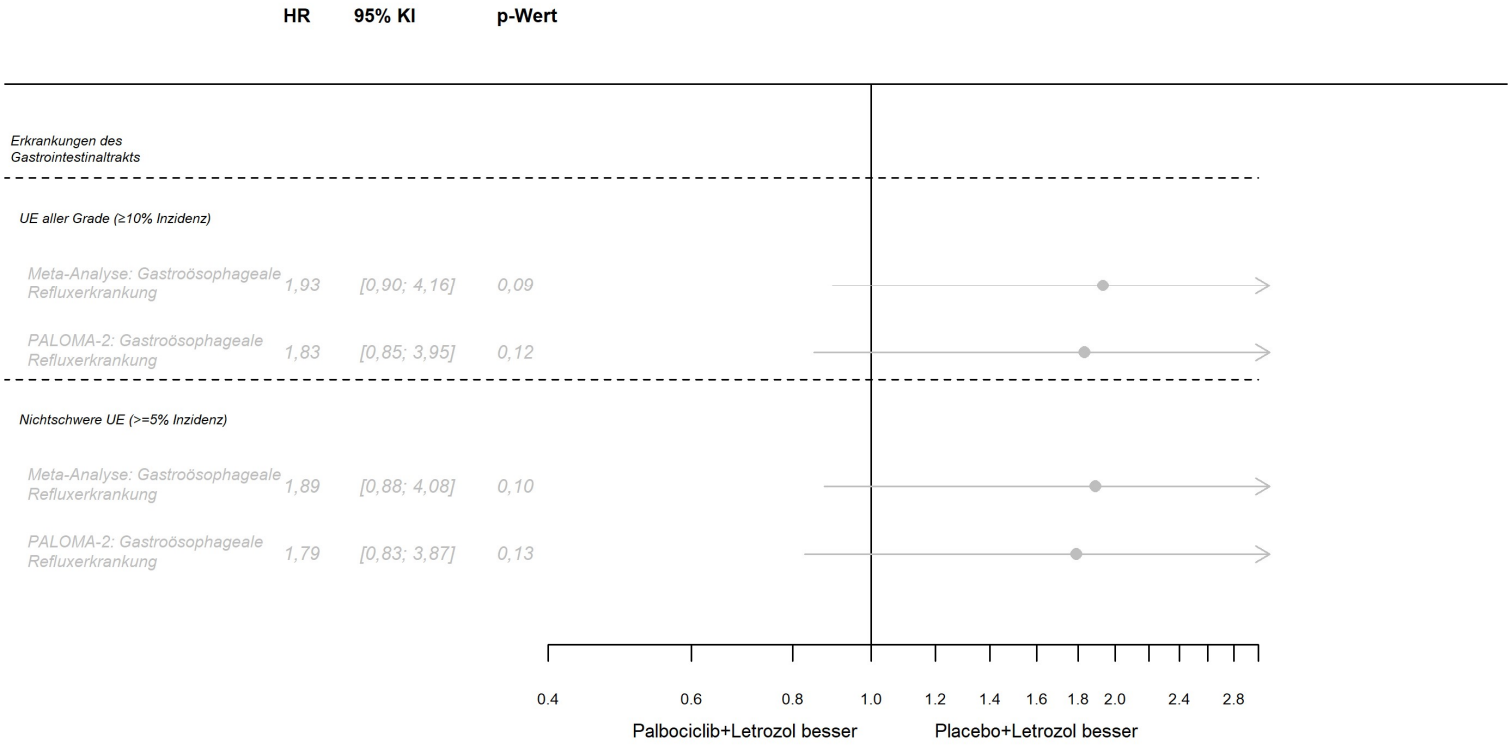


Abbildung 70: Forestplot für PT Gastroösophageale Refluxerkrankung aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

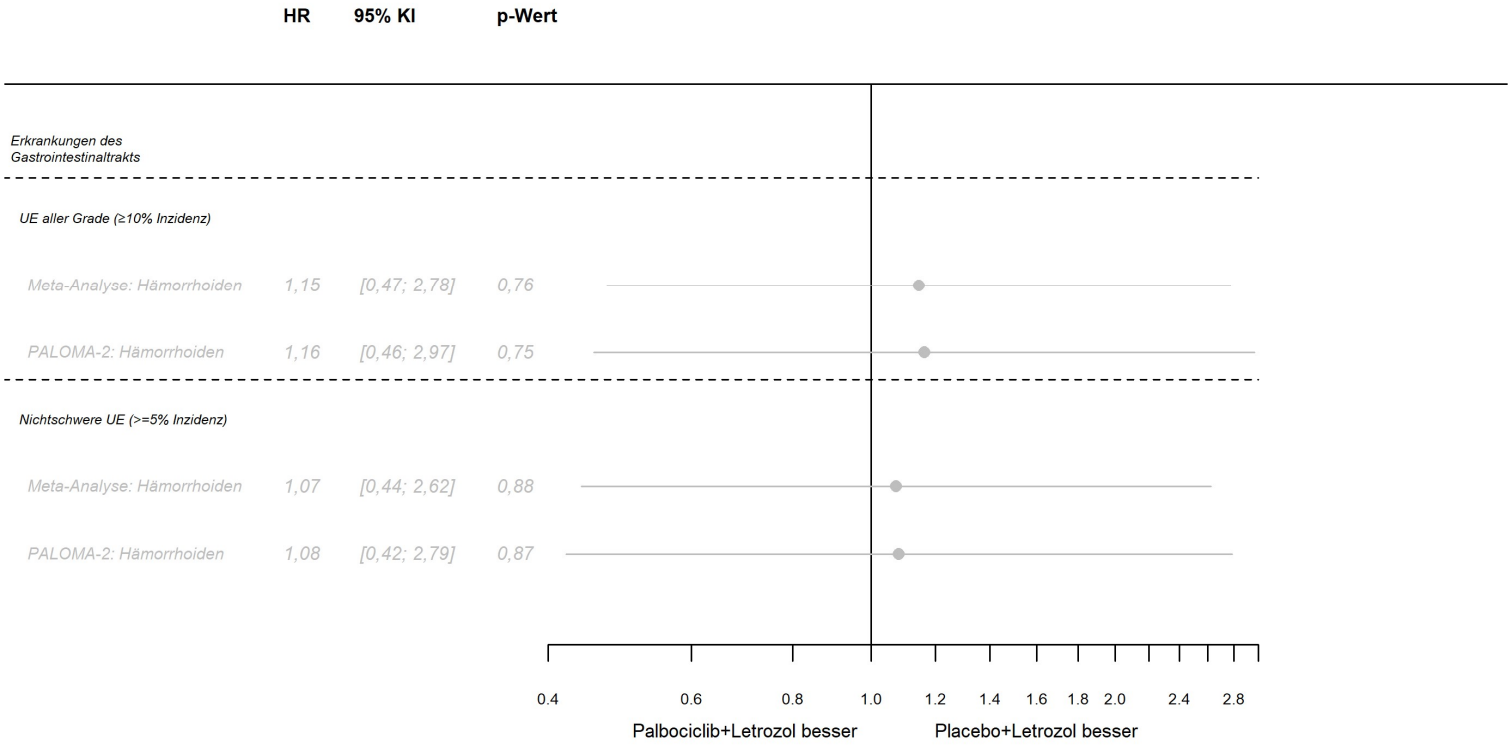


Abbildung 71: Forestplot für PT Hämorrhoiden aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

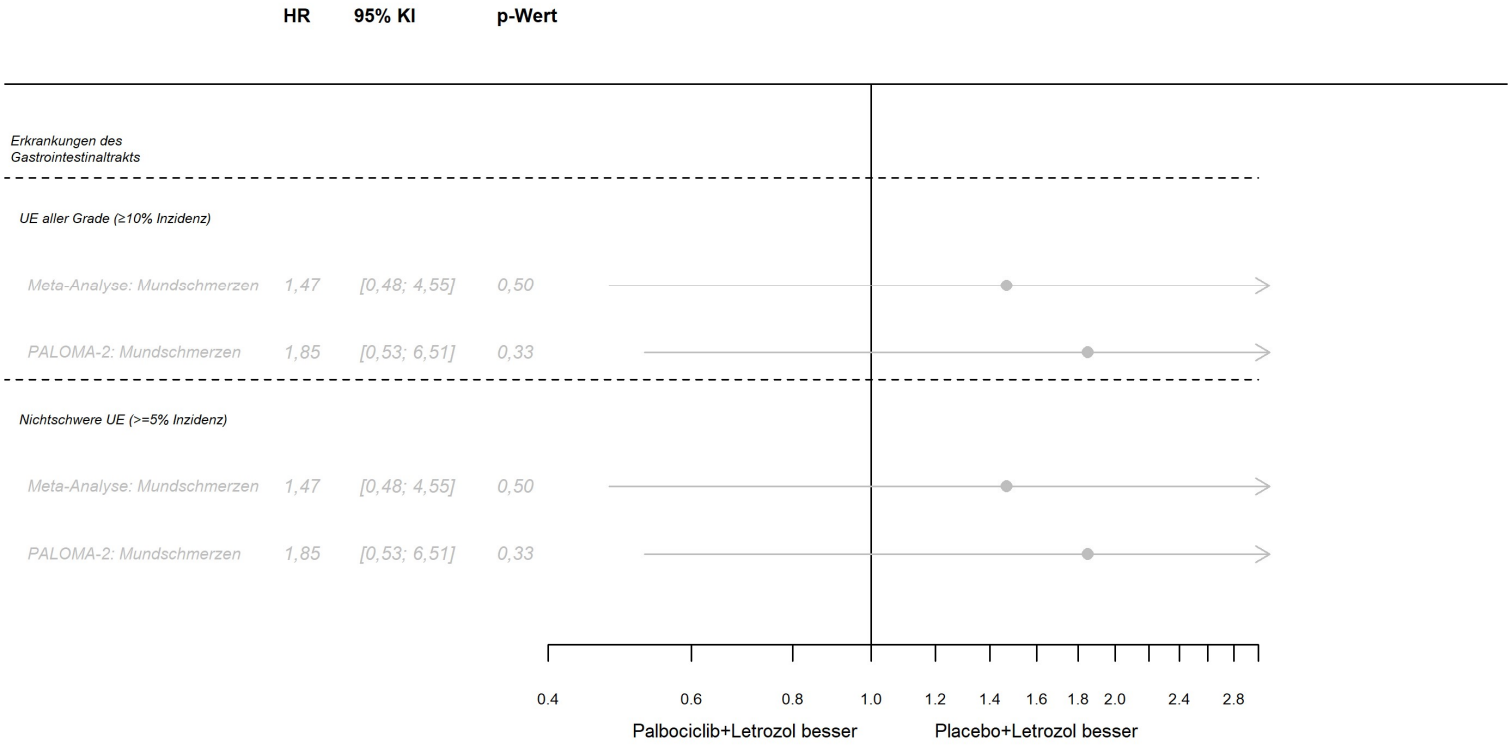


Abbildung 72: Forestplot für PT Mundschmerzen aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

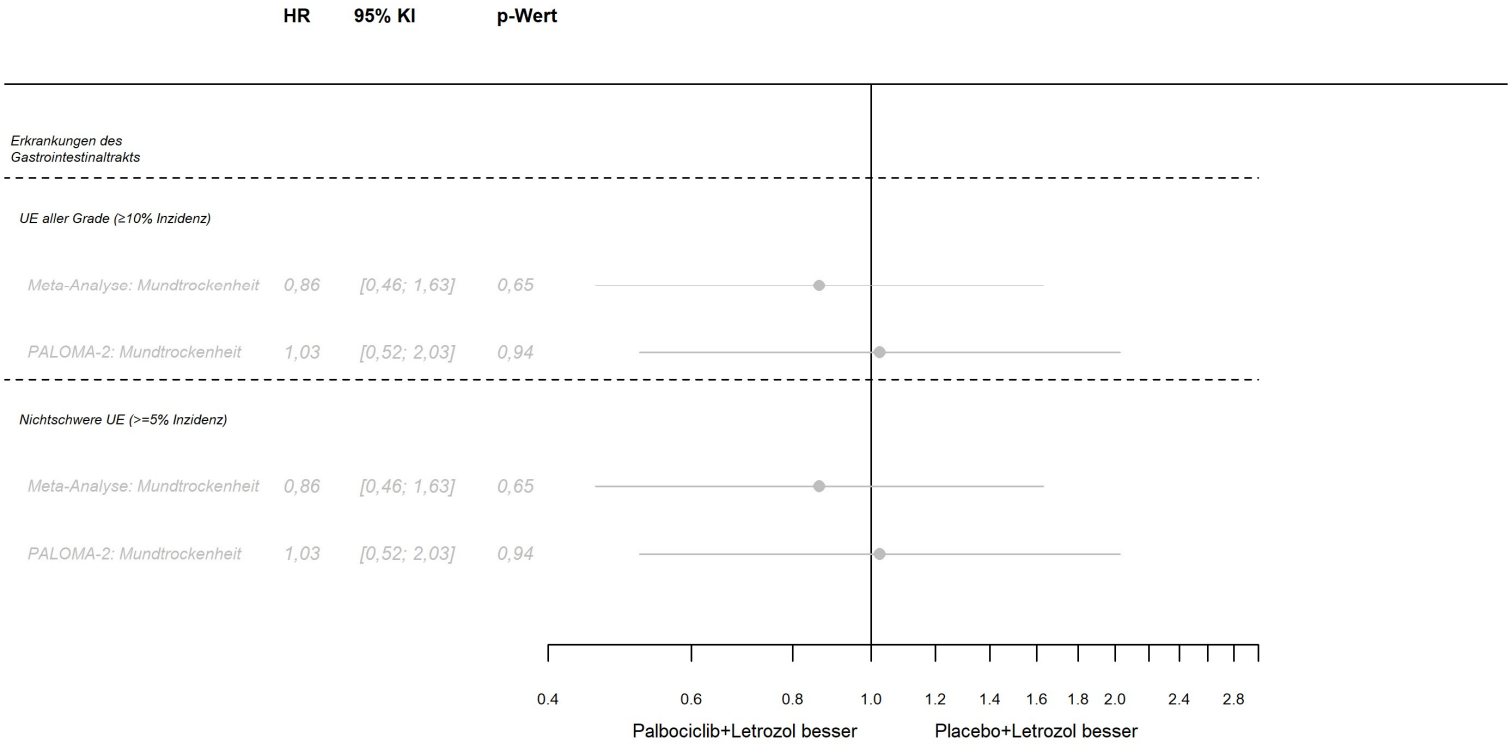


Abbildung 73: Forestplot für PT Mundtrockenheit aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

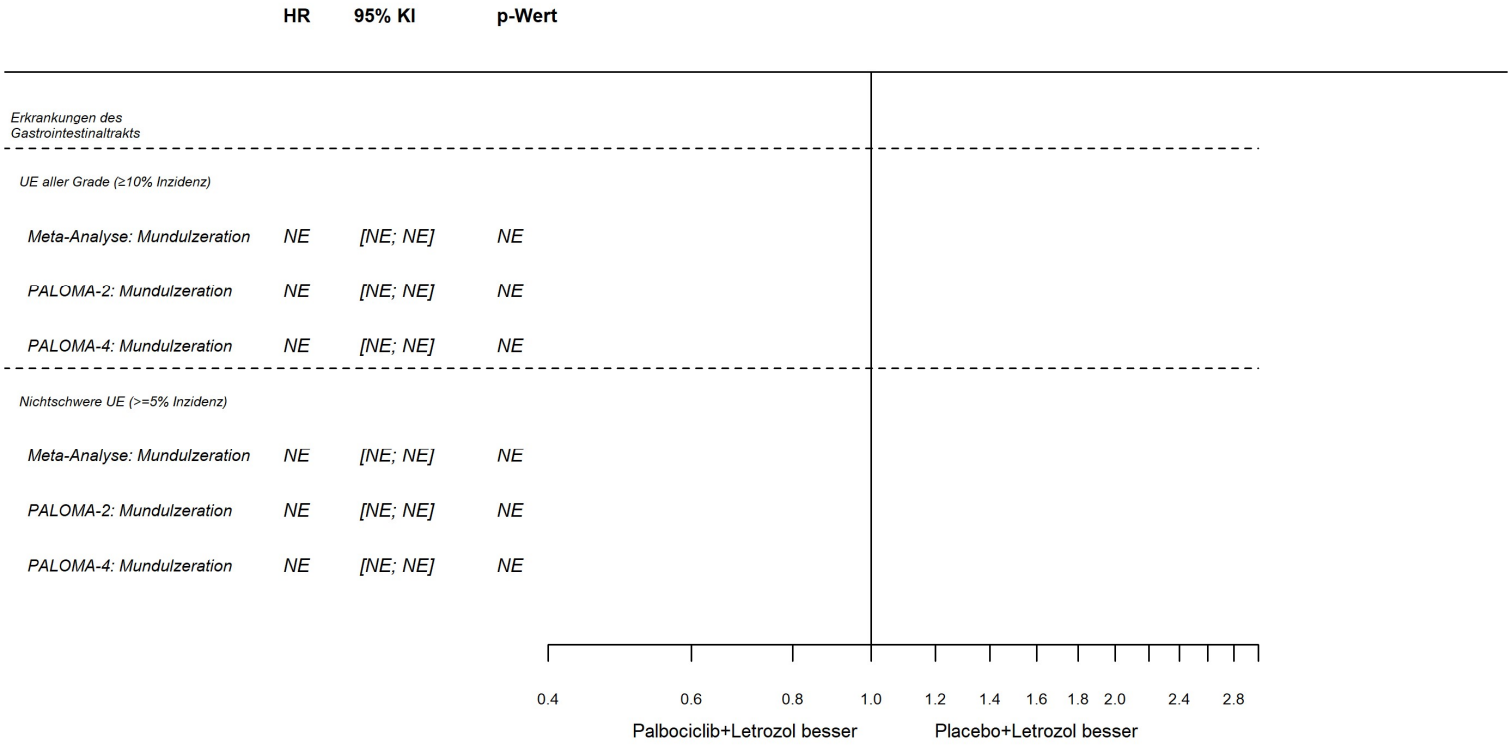


Abbildung 74: Forestplot für PT Mundulzeration aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

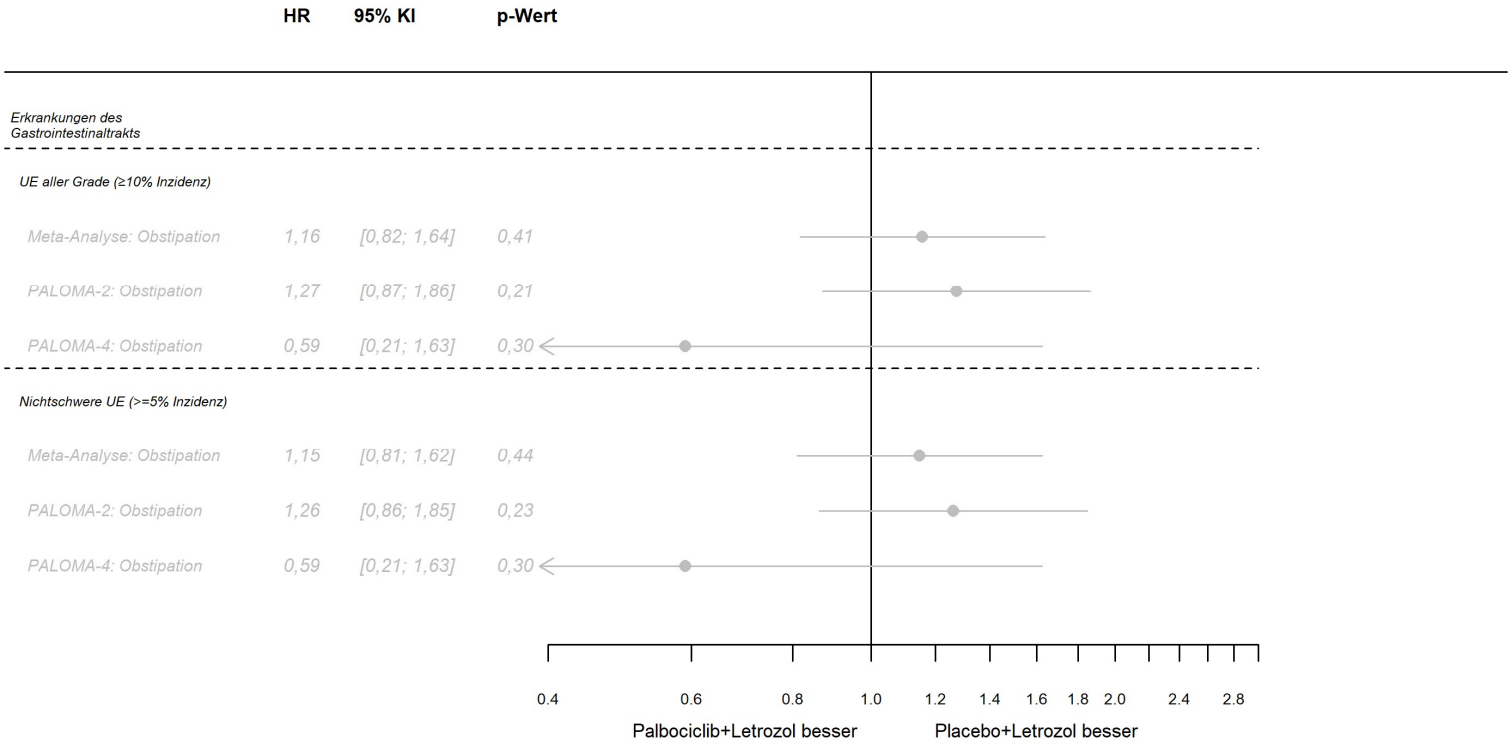


Abbildung 75: Forestplot für PT Obstipation aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

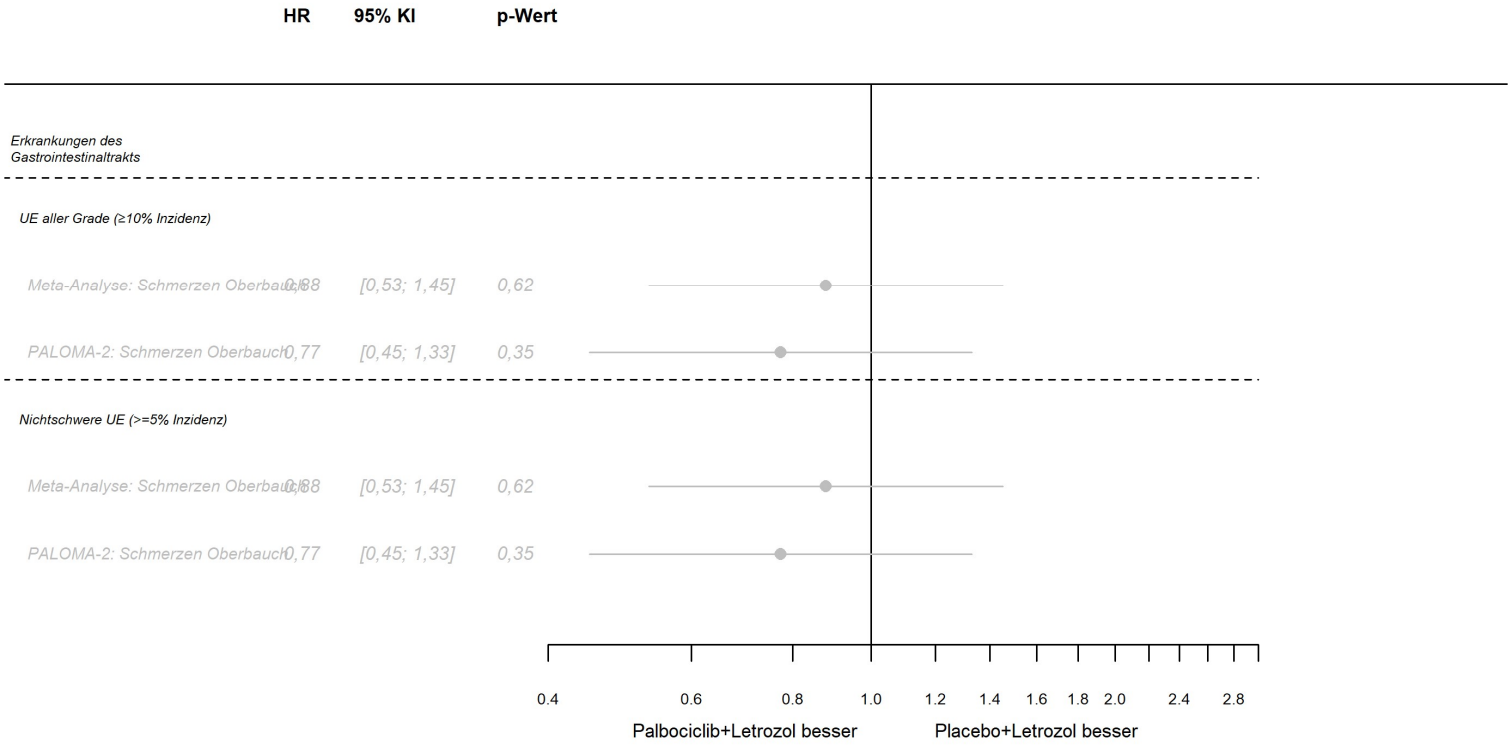


Abbildung 76: Forestplot für PT Schmerzen Oberbauch aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

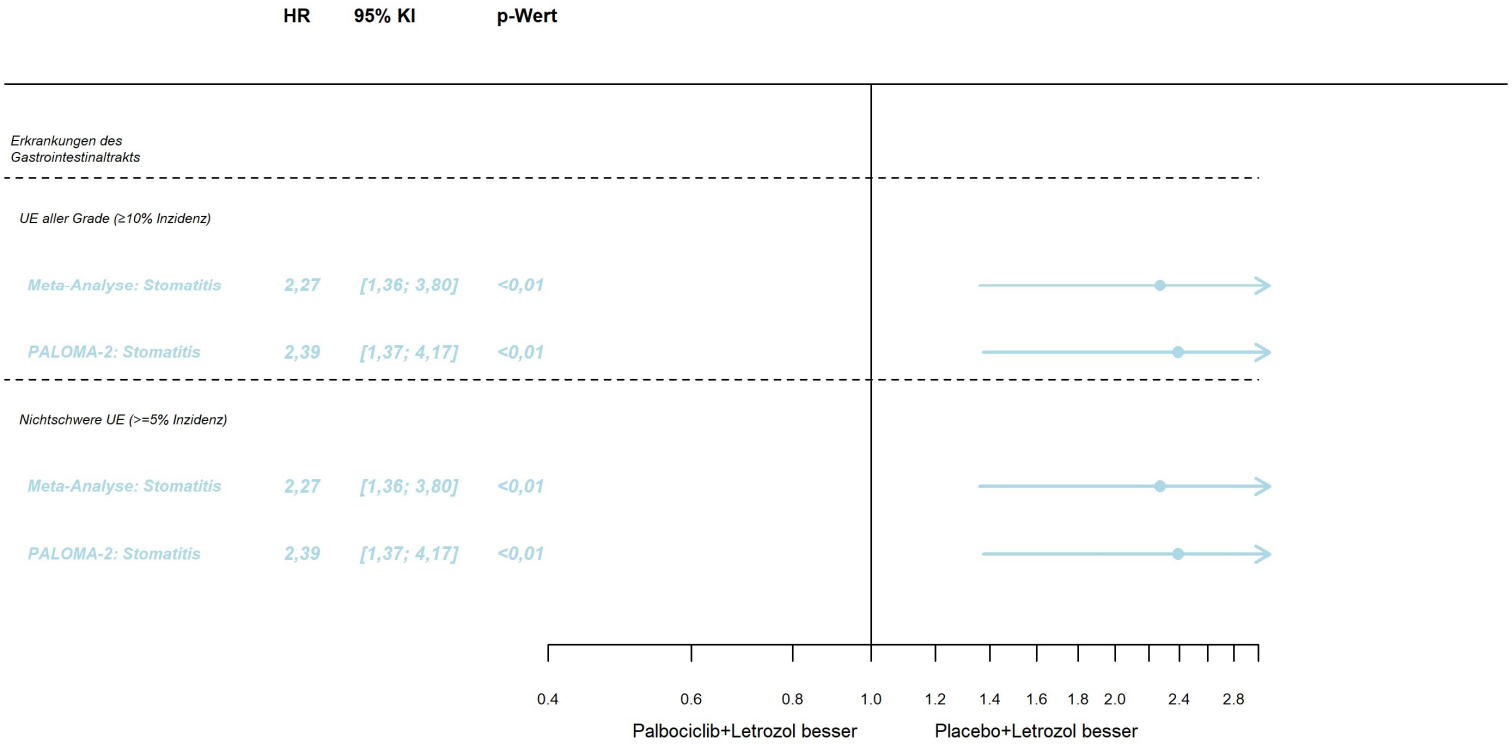


Abbildung 77: Forestplot für PT Stomatitis aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

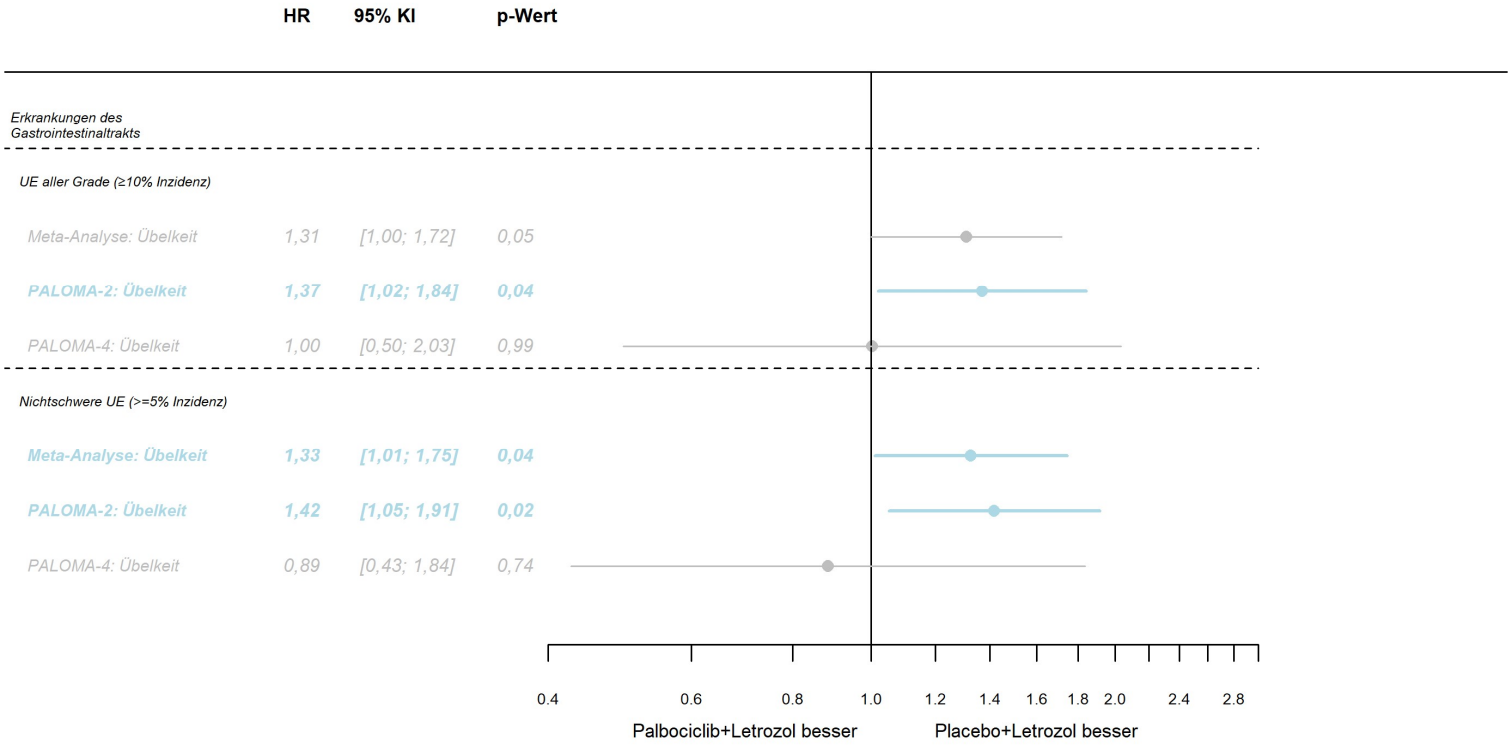


Abbildung 78: Forestplot für PT Übelkeit aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

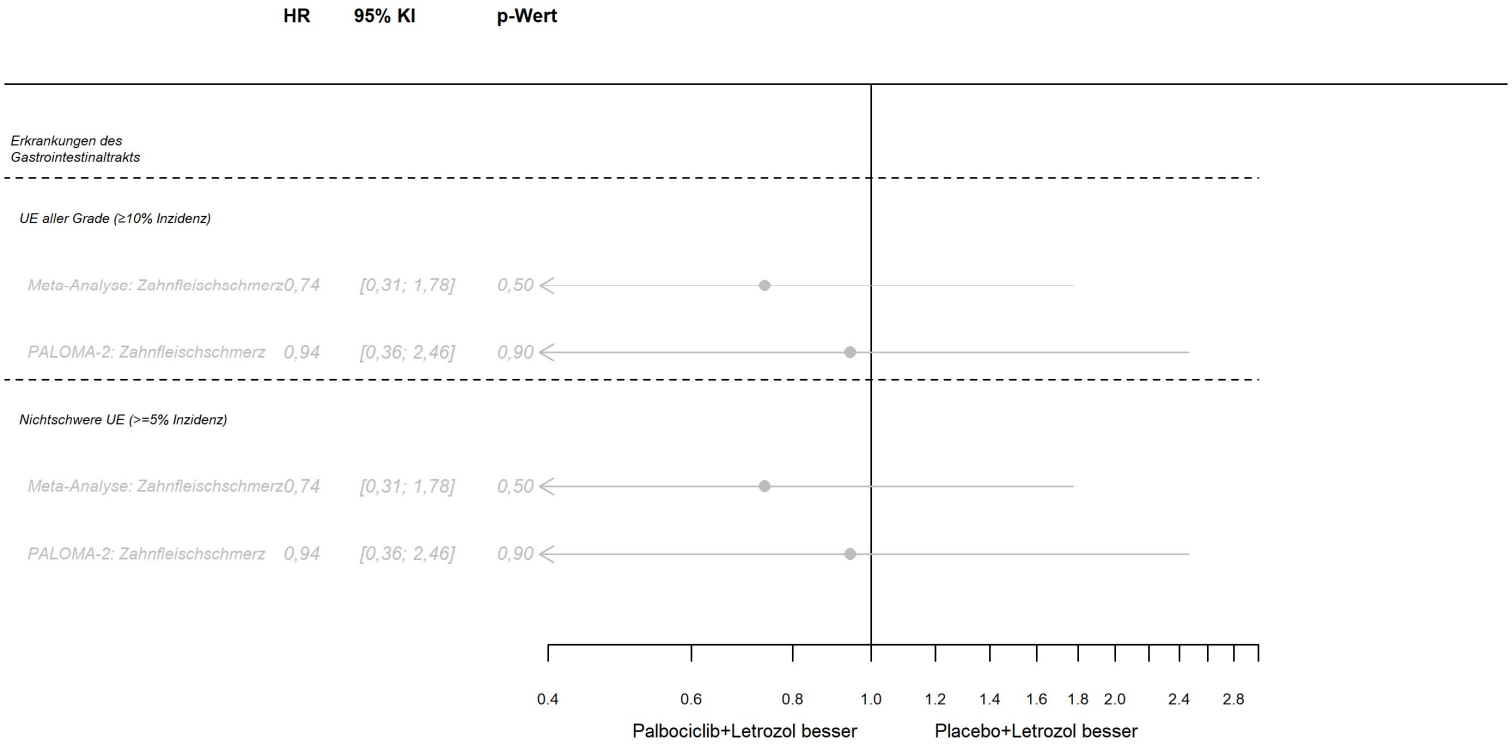


Abbildung 79: Forestplot für PT Zahnfleischschmerz aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

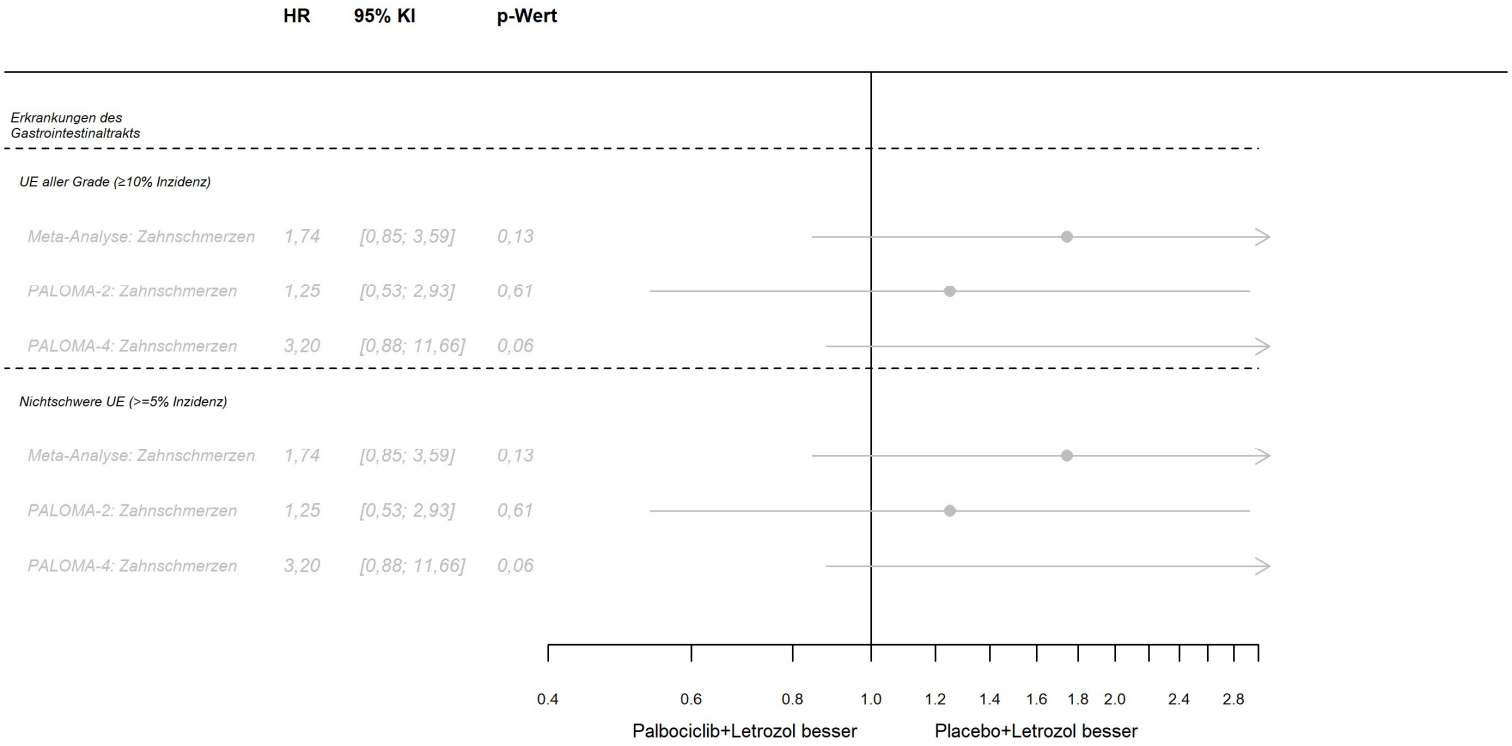


Abbildung 80: Forestplot für PT Zahnschmerzen aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

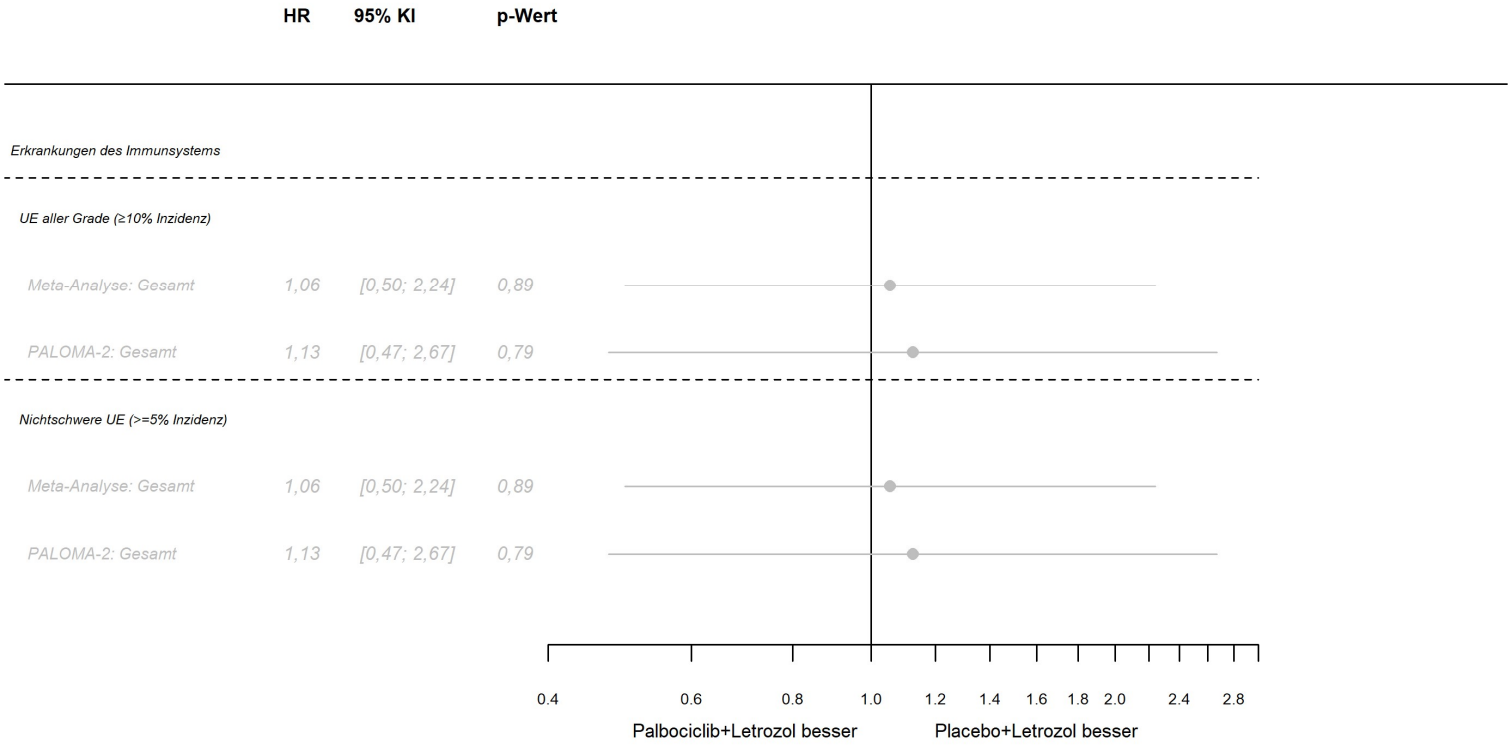


Abbildung 81: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Erkrankungen des Immunsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

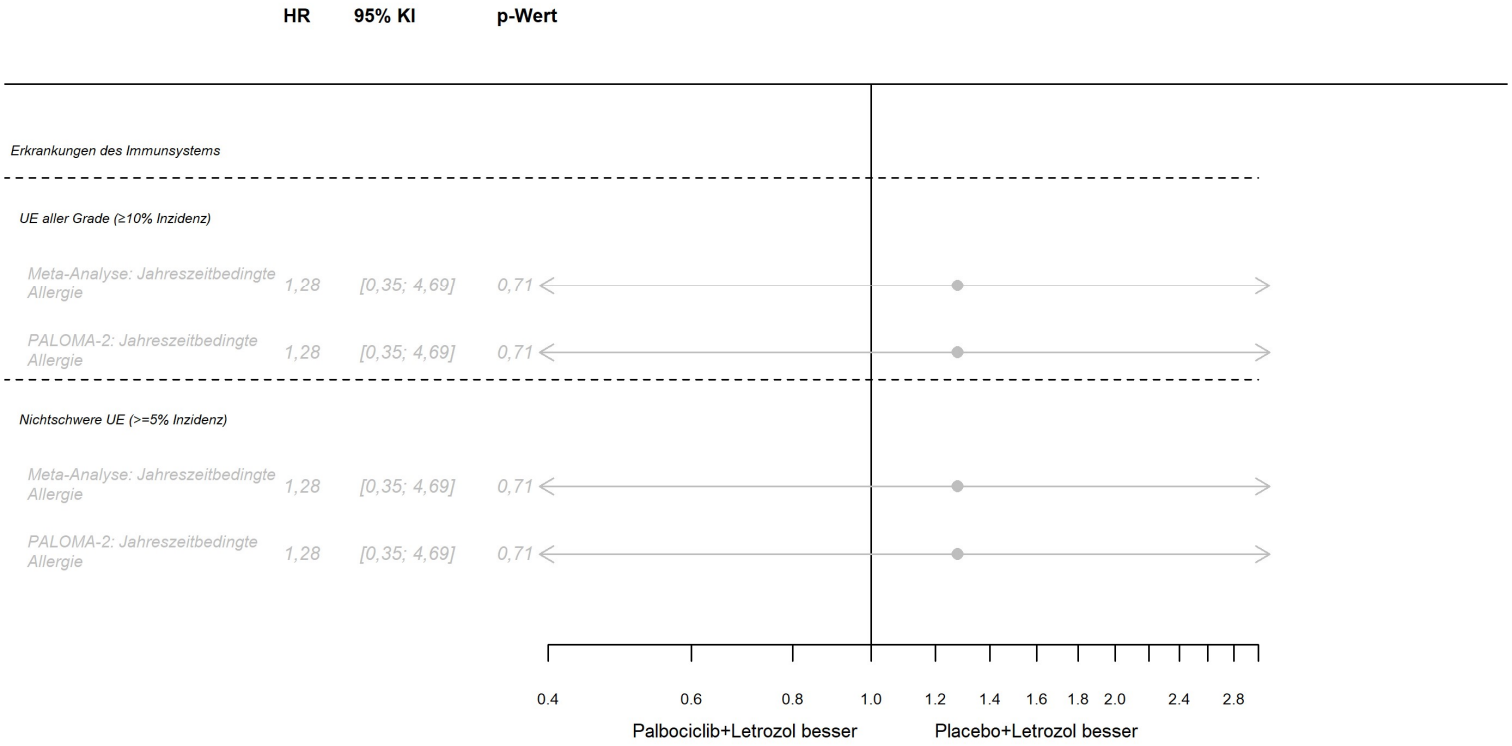


Abbildung 82: Forestplot für PT Jahreszeitbedingte Allergie aus SOC Erkrankungen des Immunsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

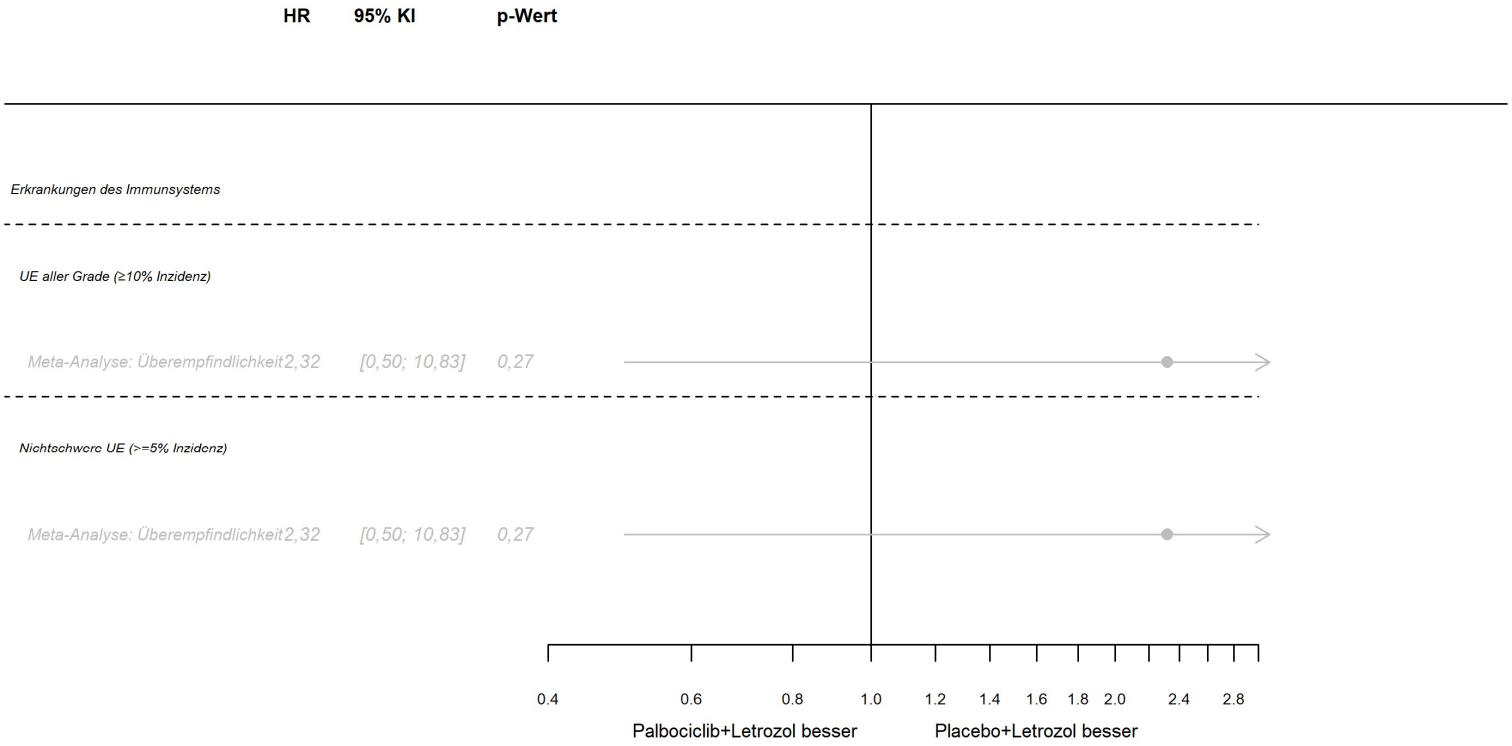


Abbildung 83: Forestplot für PT Überempfindlichkeit aus SOC Erkrankungen des Immunsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

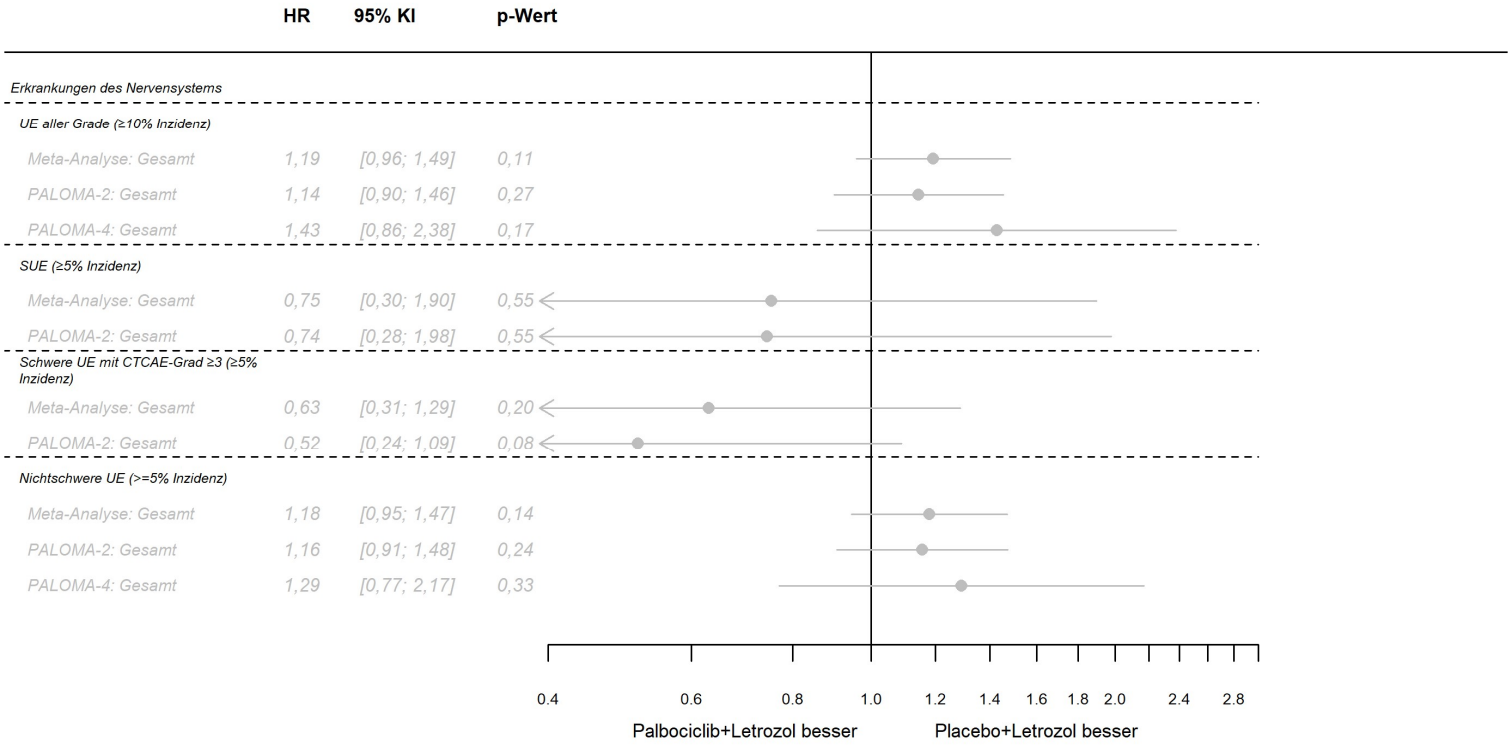


Abbildung 84: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

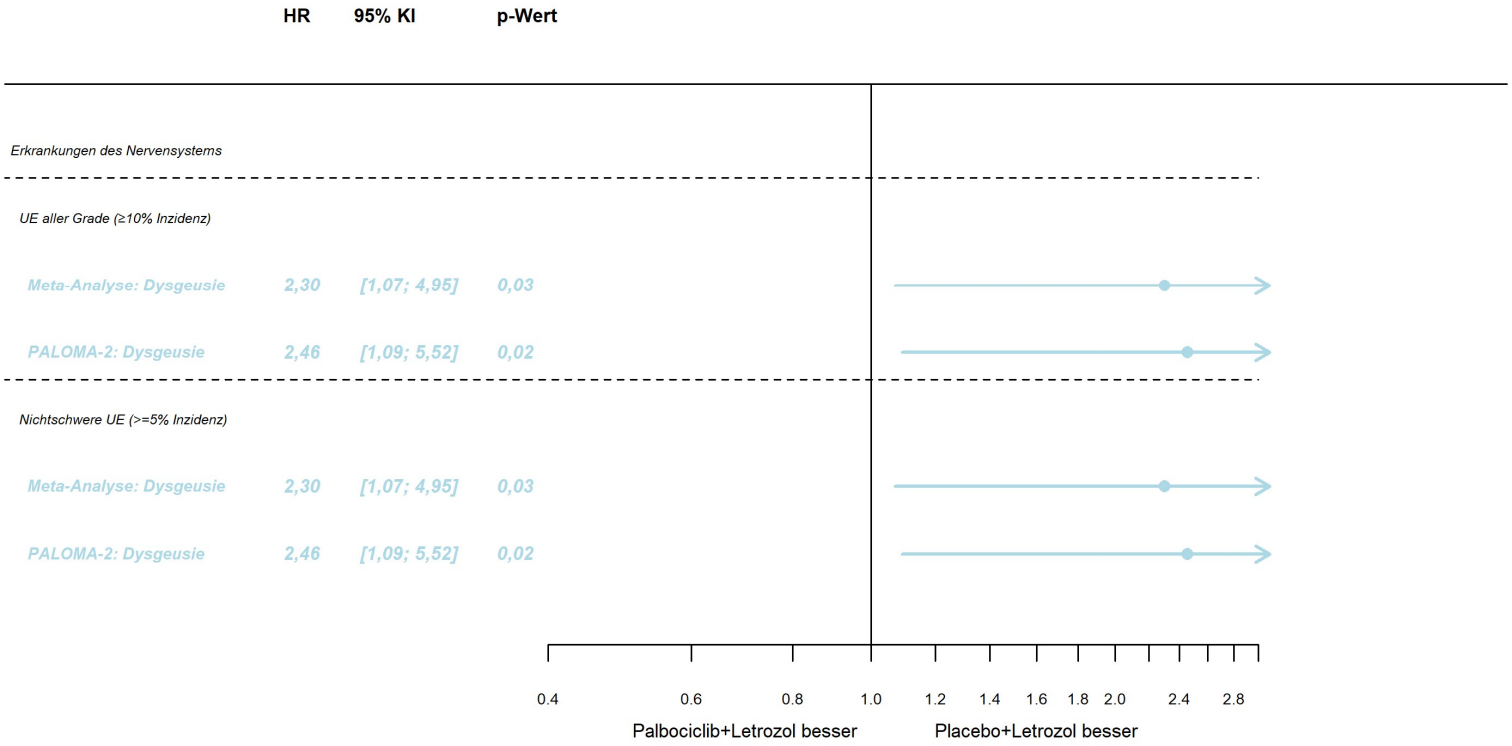


Abbildung 85: Forestplot für PT Dysgeusie aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

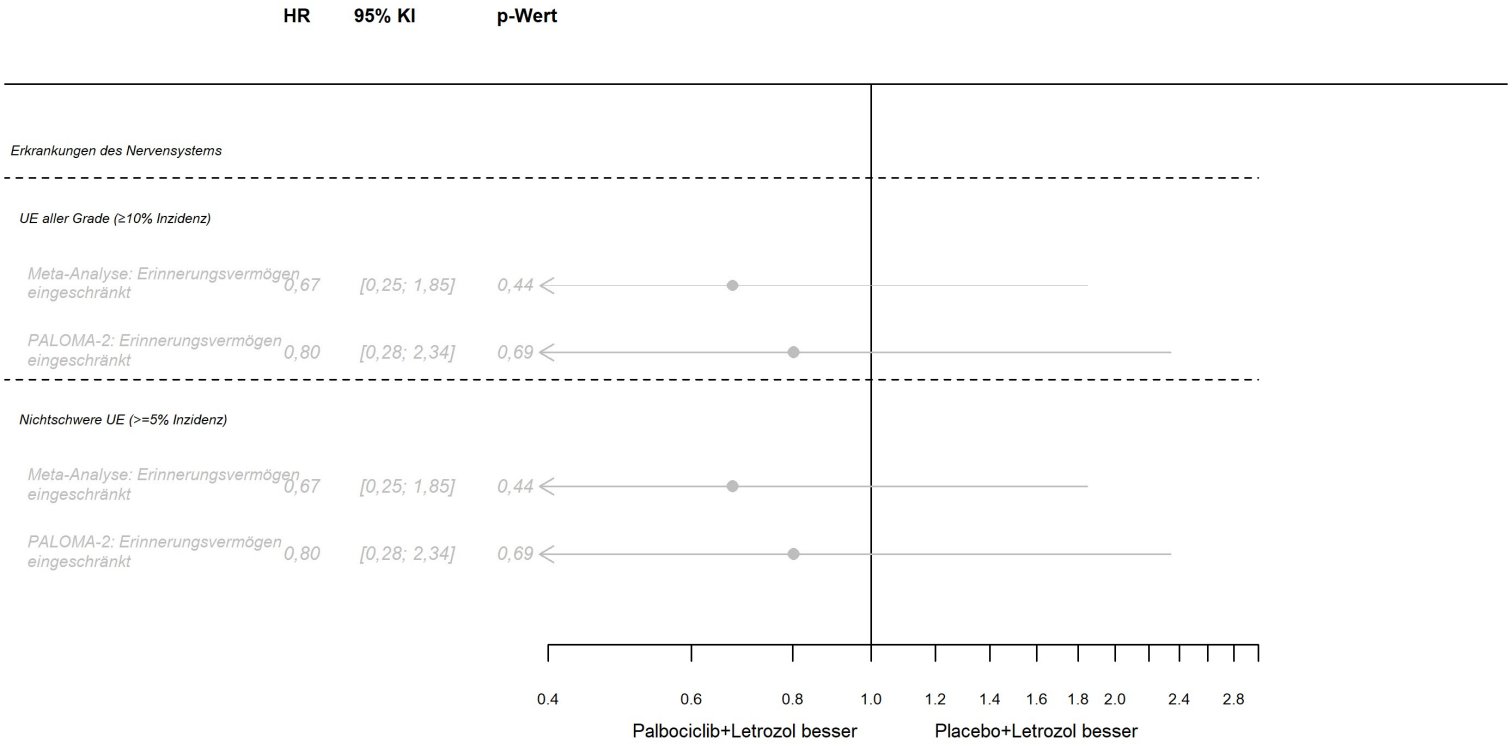


Abbildung 86: Forestplot für PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

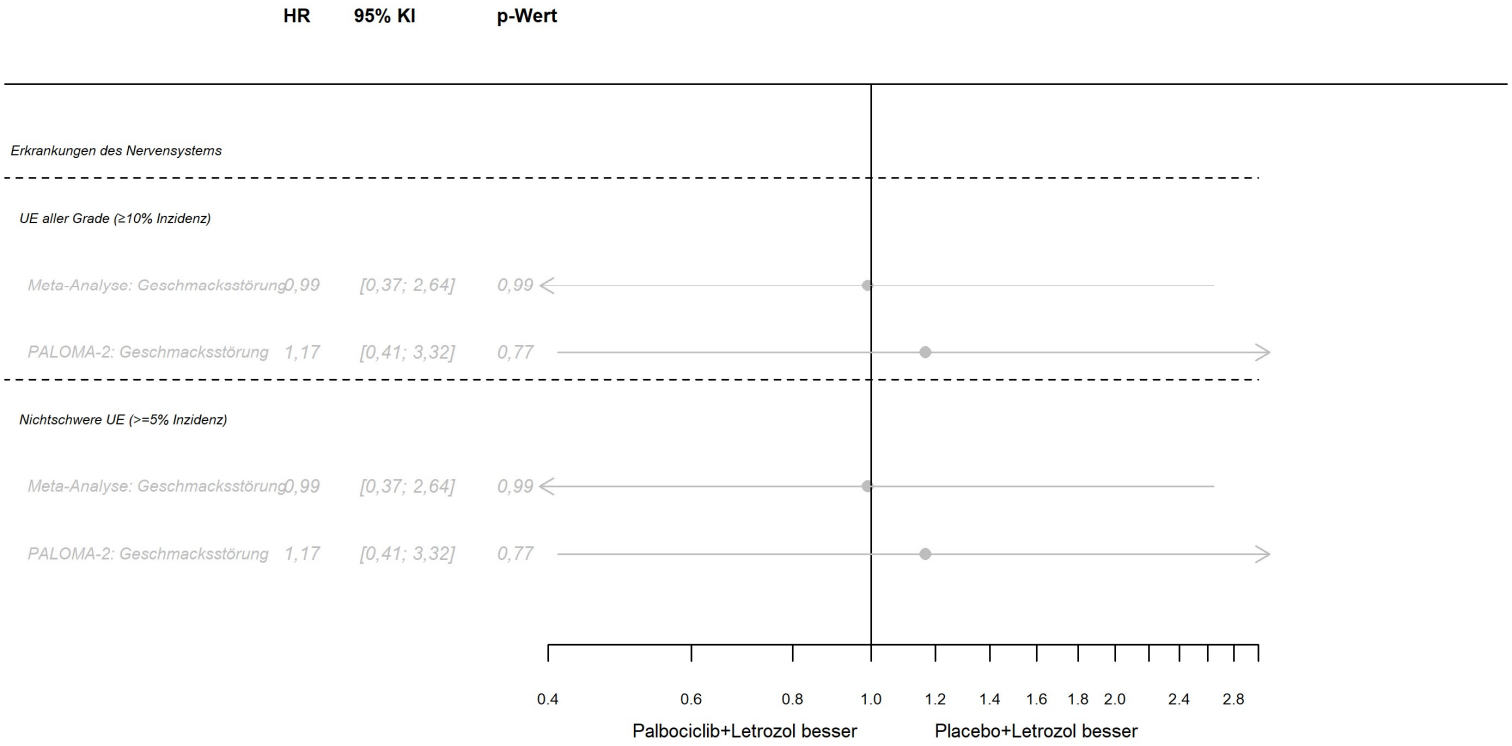


Abbildung 87: Forestplot für PT Geschmacksstörung aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

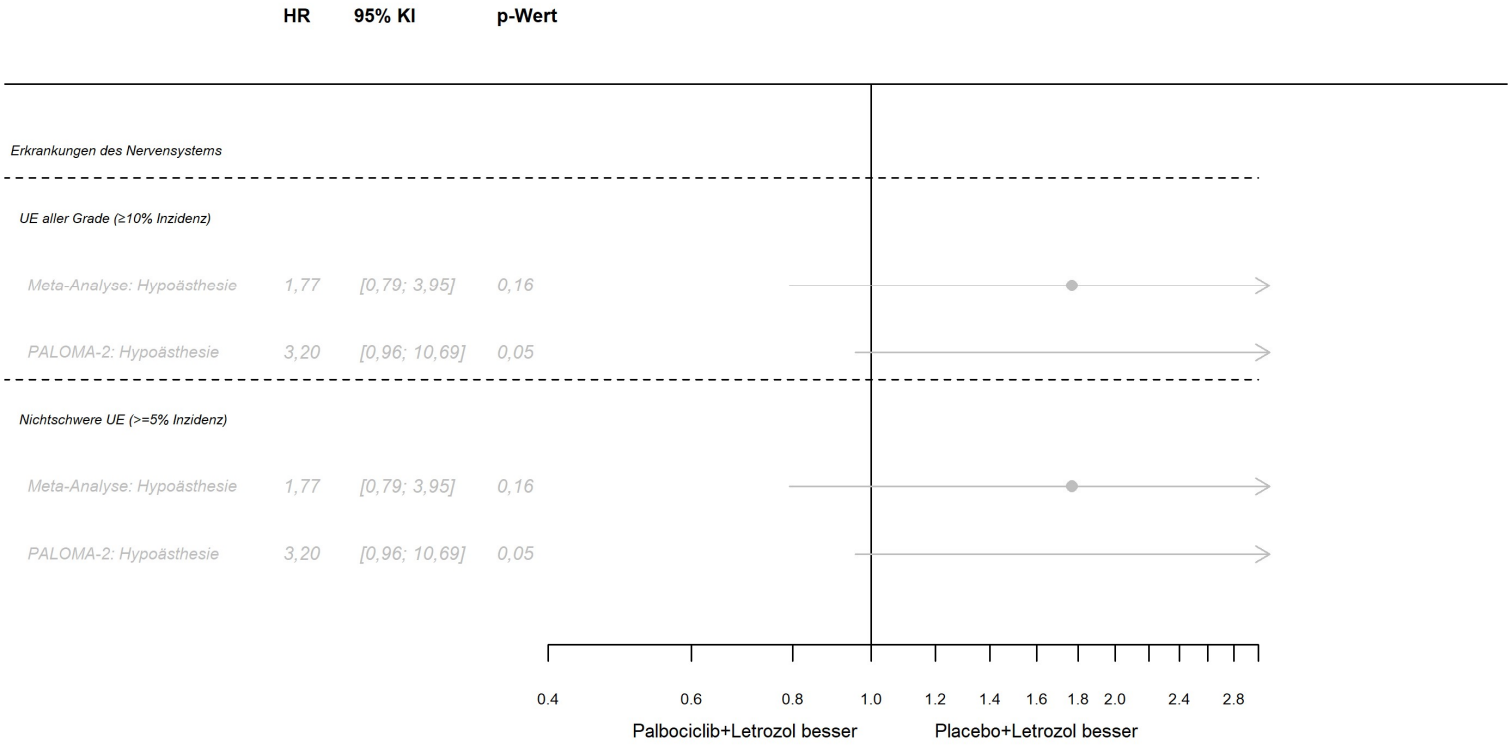


Abbildung 88: Forestplot für PT Hypoästhesie aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

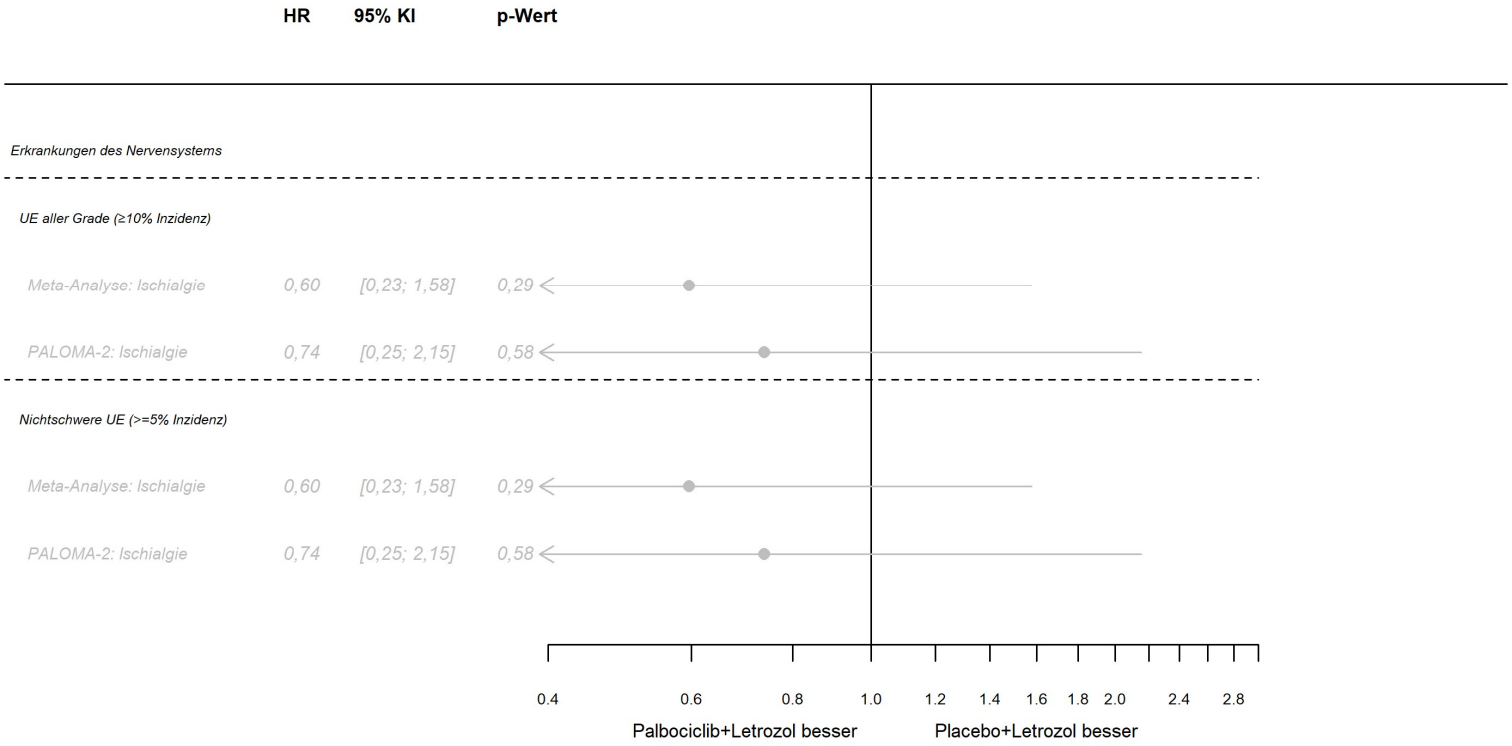


Abbildung 89: Forestplot für PT Ischialgie aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

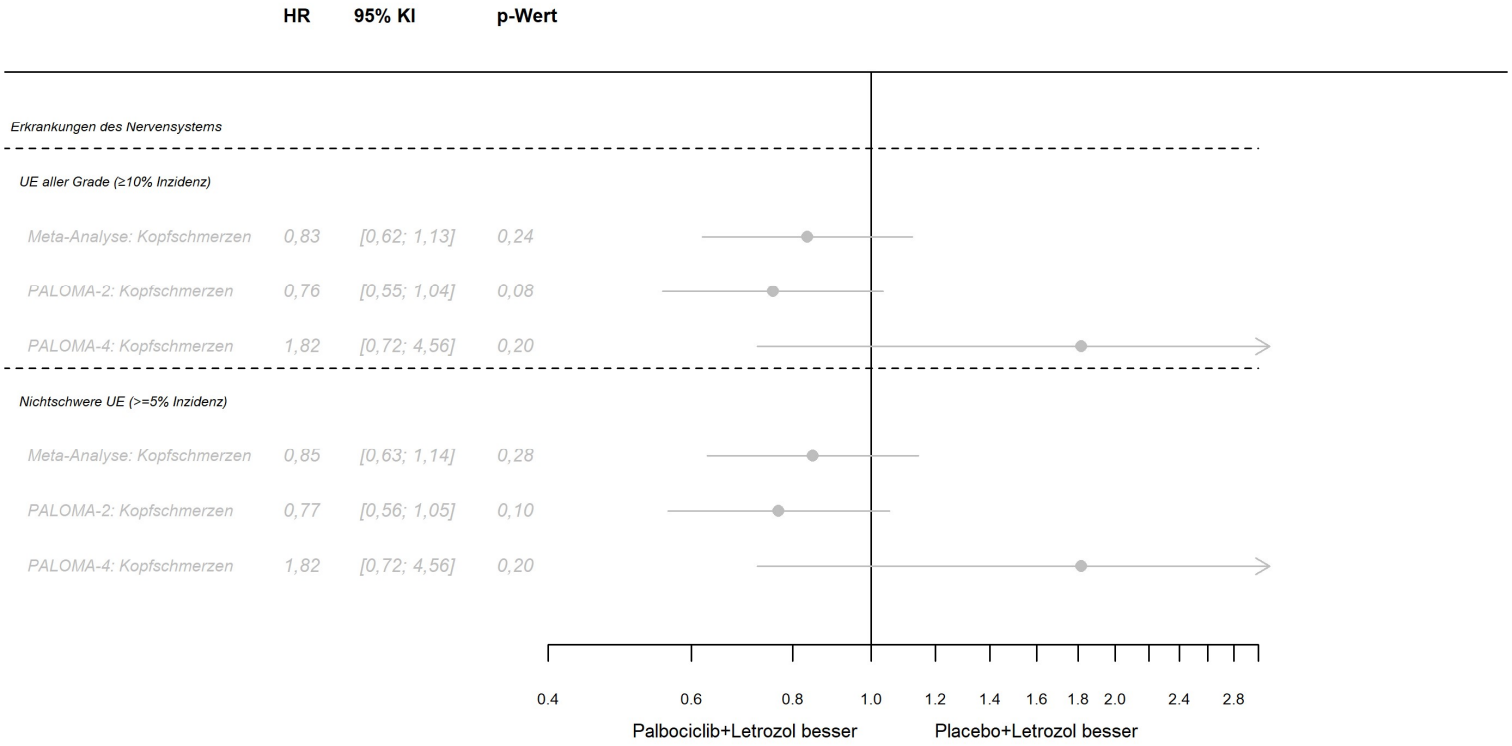


Abbildung 90: Forestplot für PT Kopfschmerzen aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

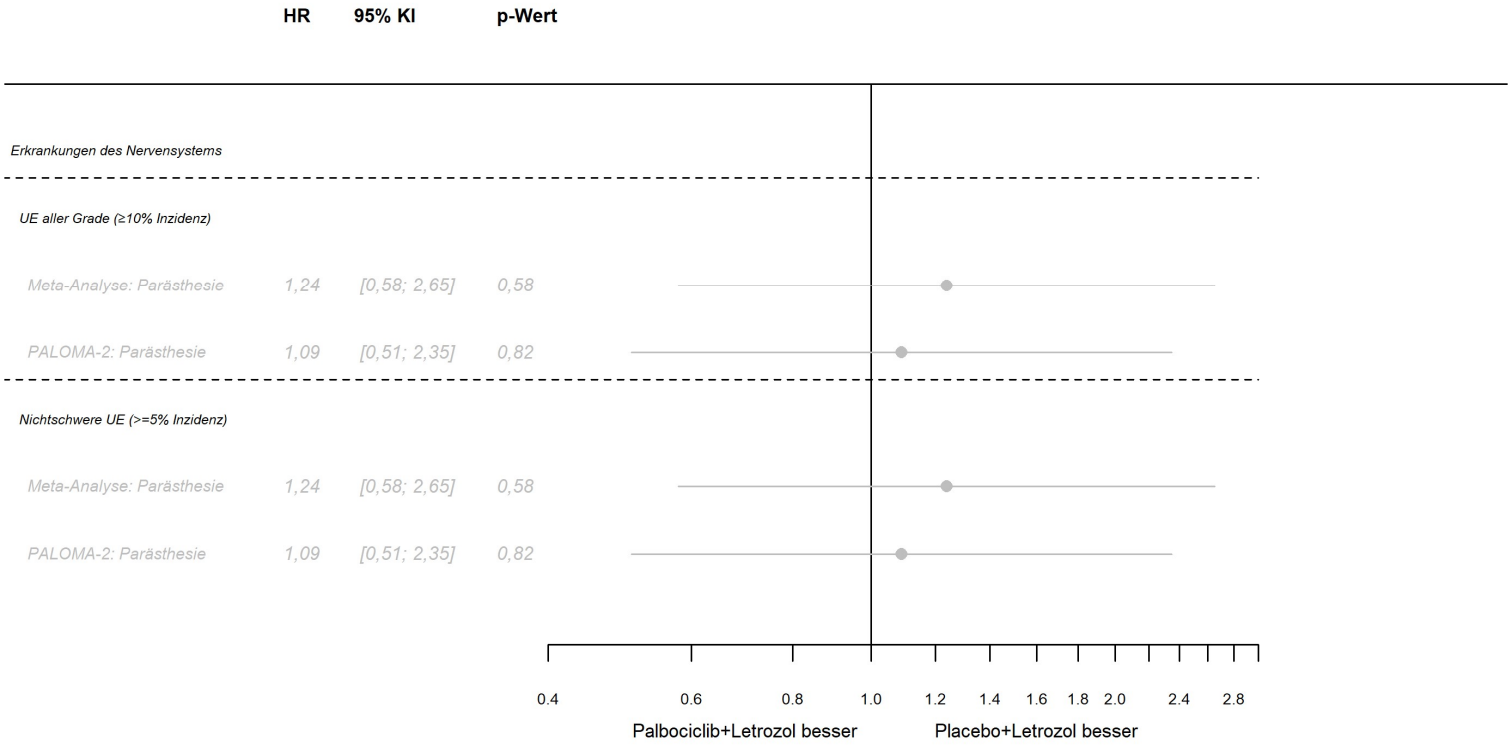


Abbildung 91: Forestplot für PT Parästhesie aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

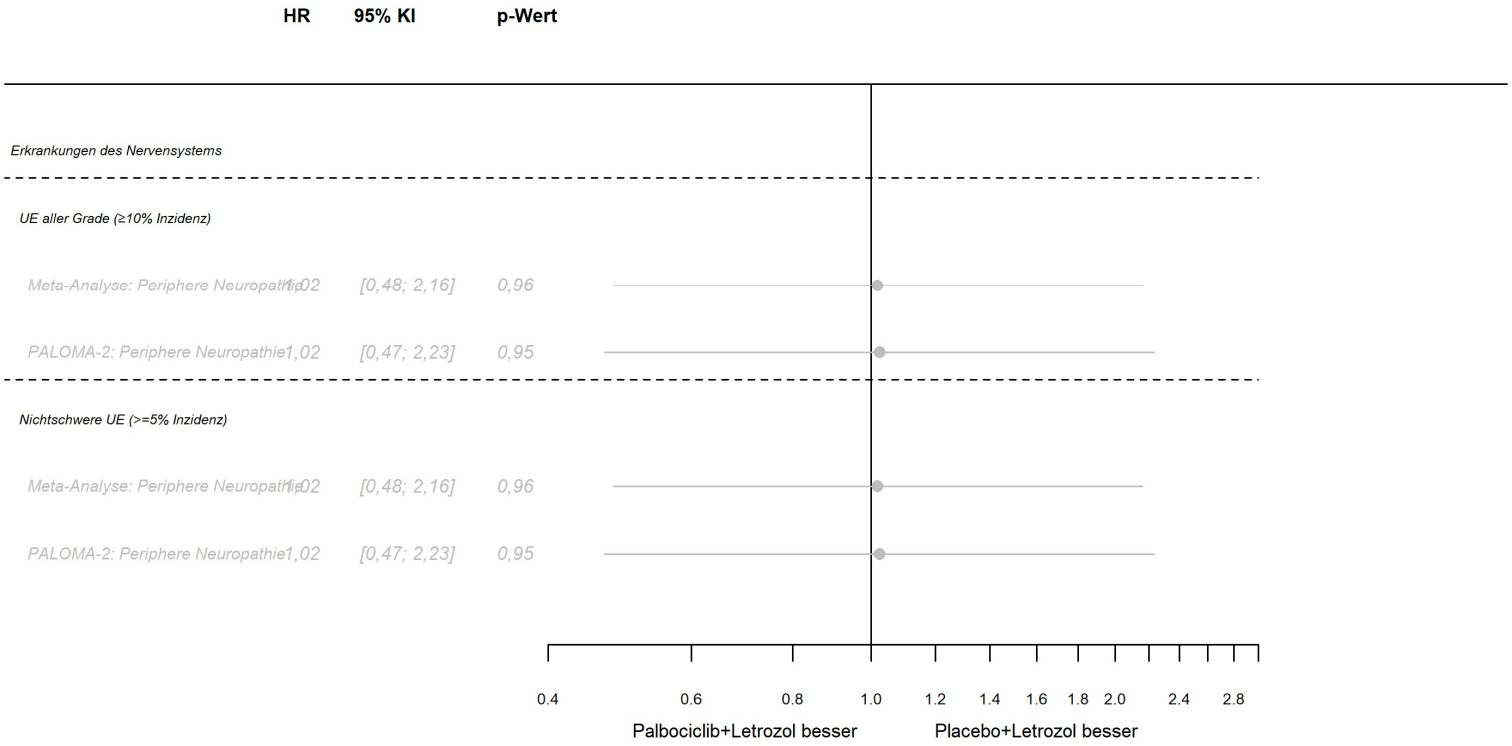


Abbildung 92: Forestplot für PT Periphere Neuropathie aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

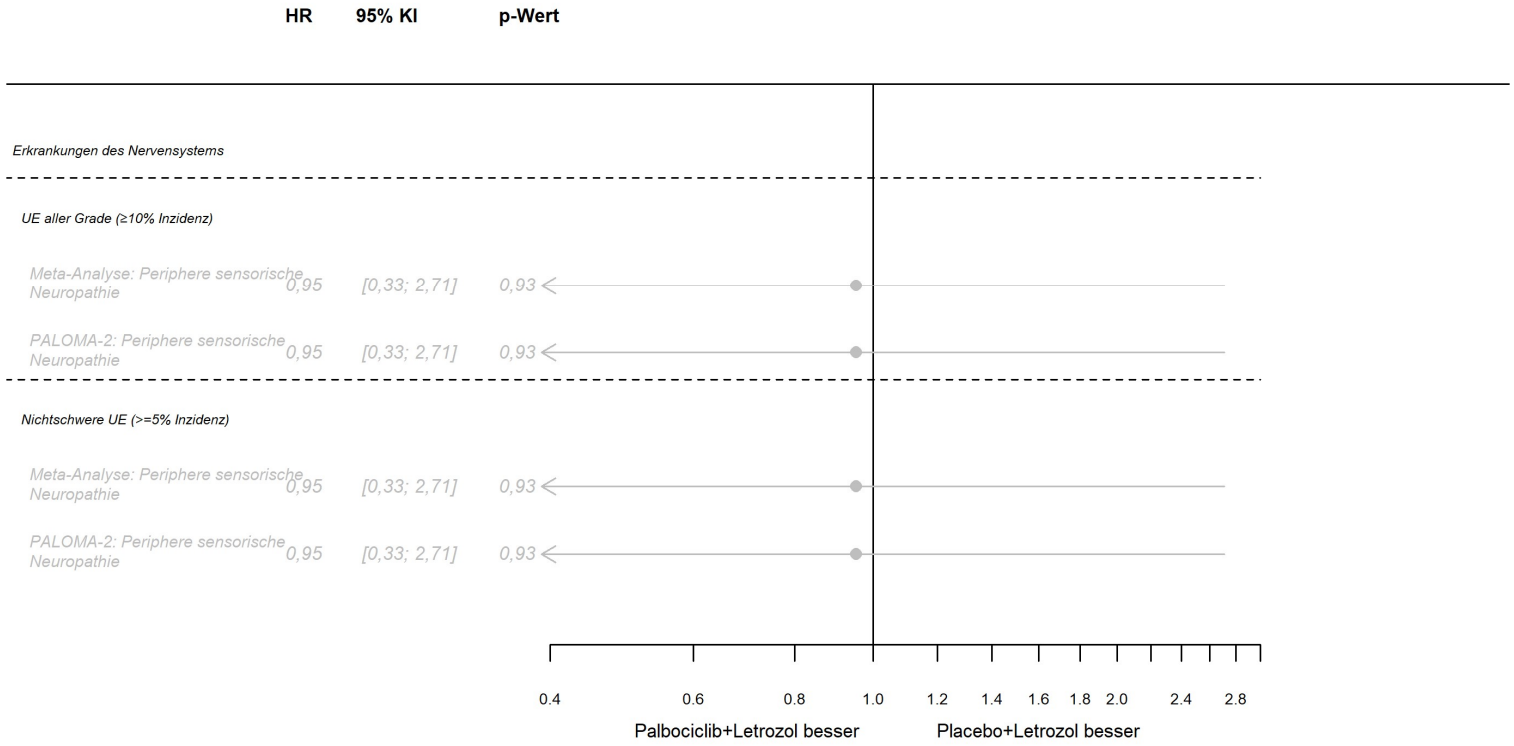


Abbildung 93: Forestplot für PT Periphere sensorische Neuropathie aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

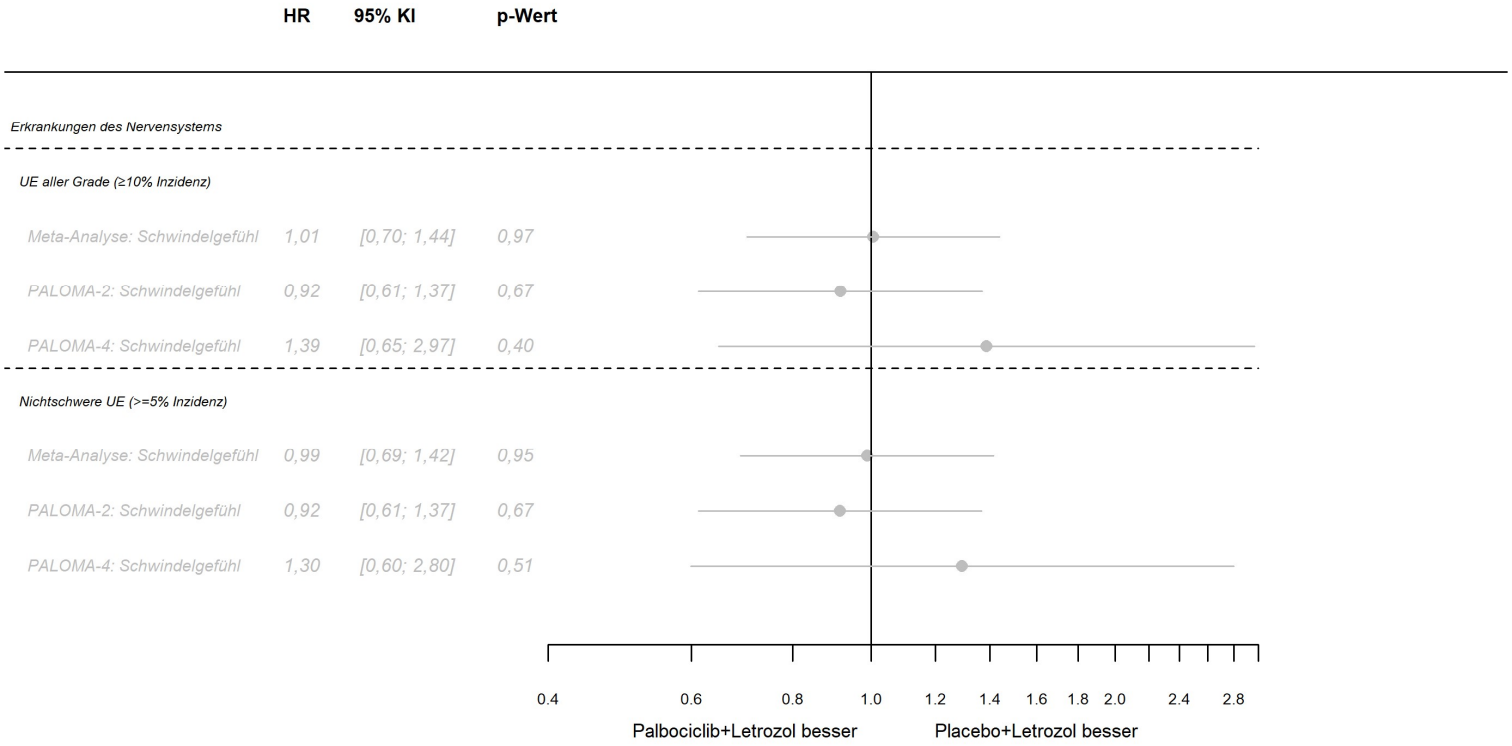


Abbildung 94: Forestplot für PT Schwindelgefühl aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

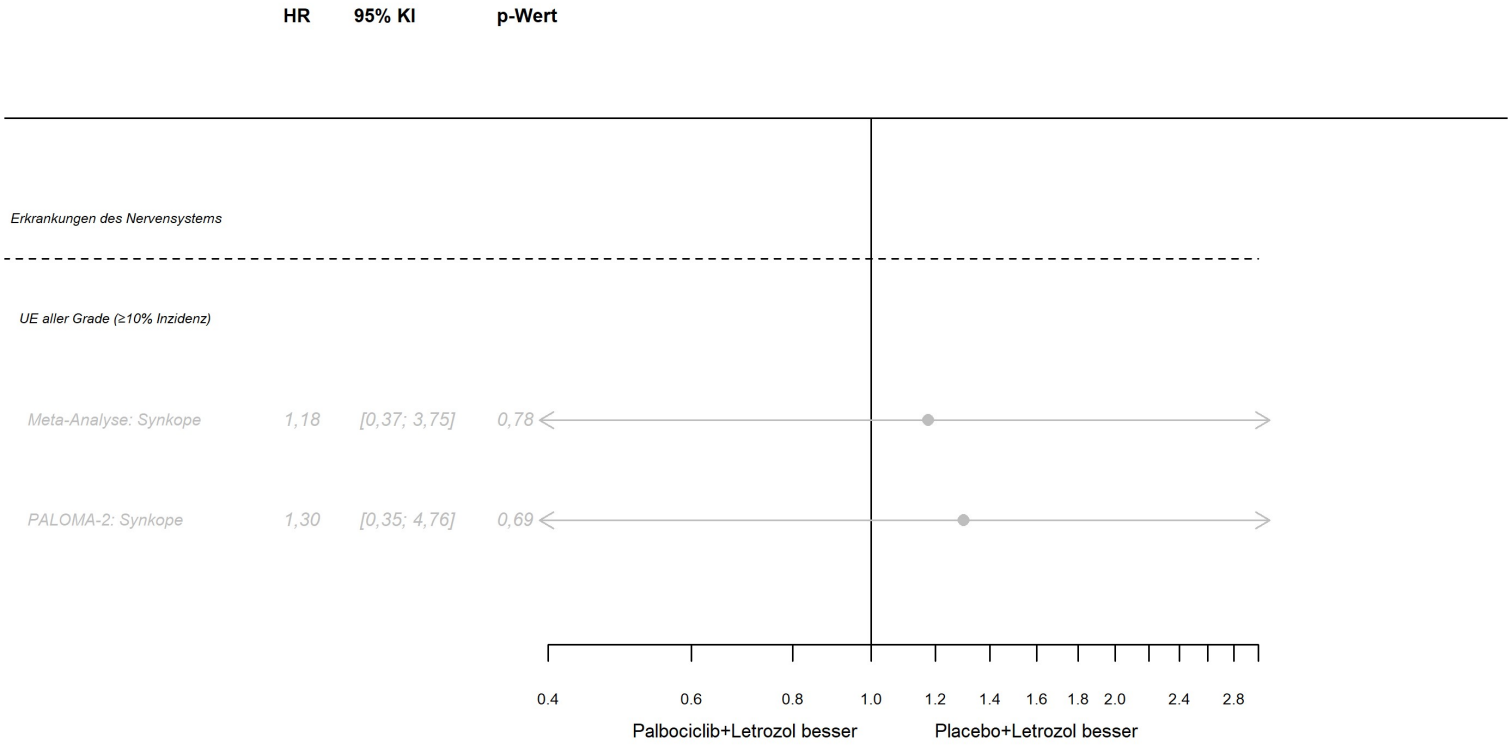


Abbildung 95: Forestplot für PT Synkope aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

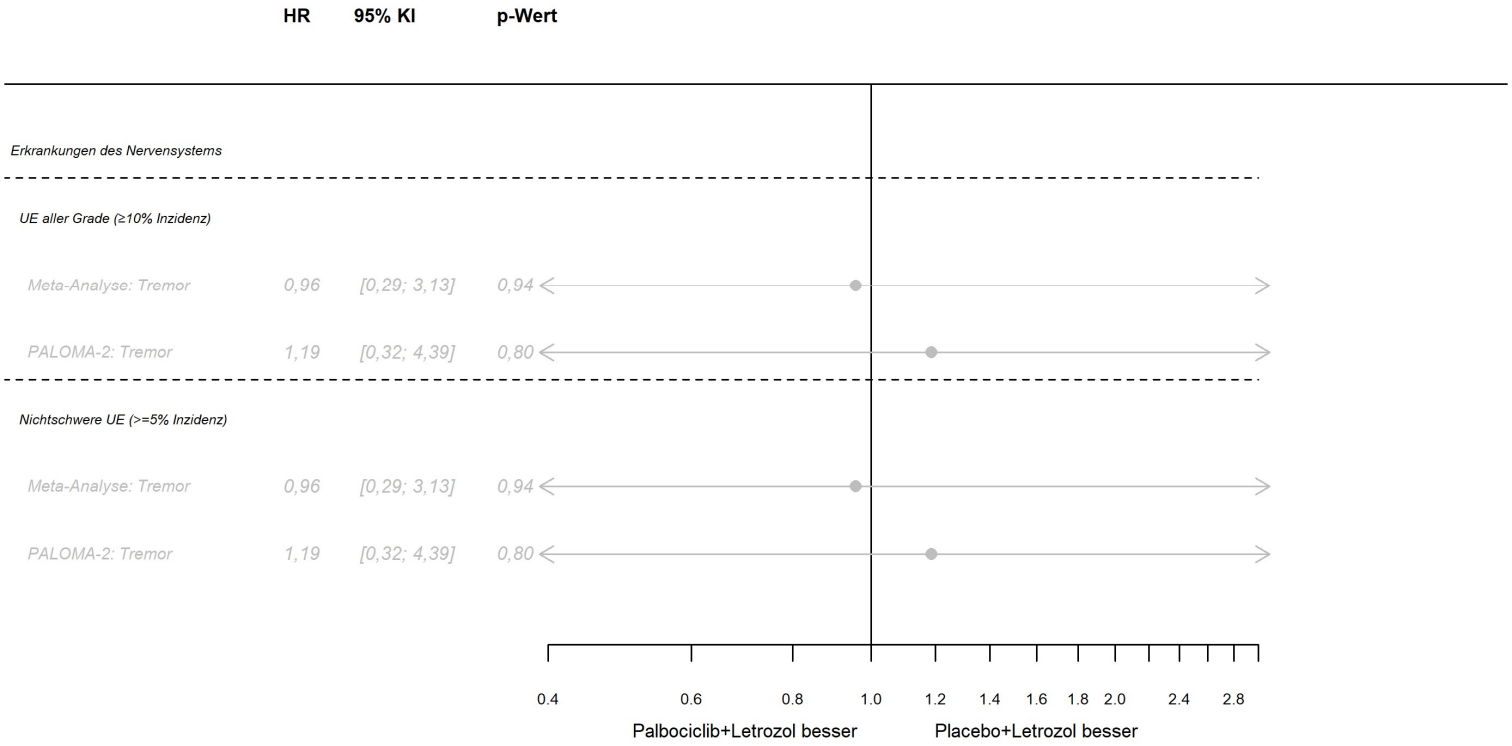


Abbildung 96: Forestplot für PT Tremor aus SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

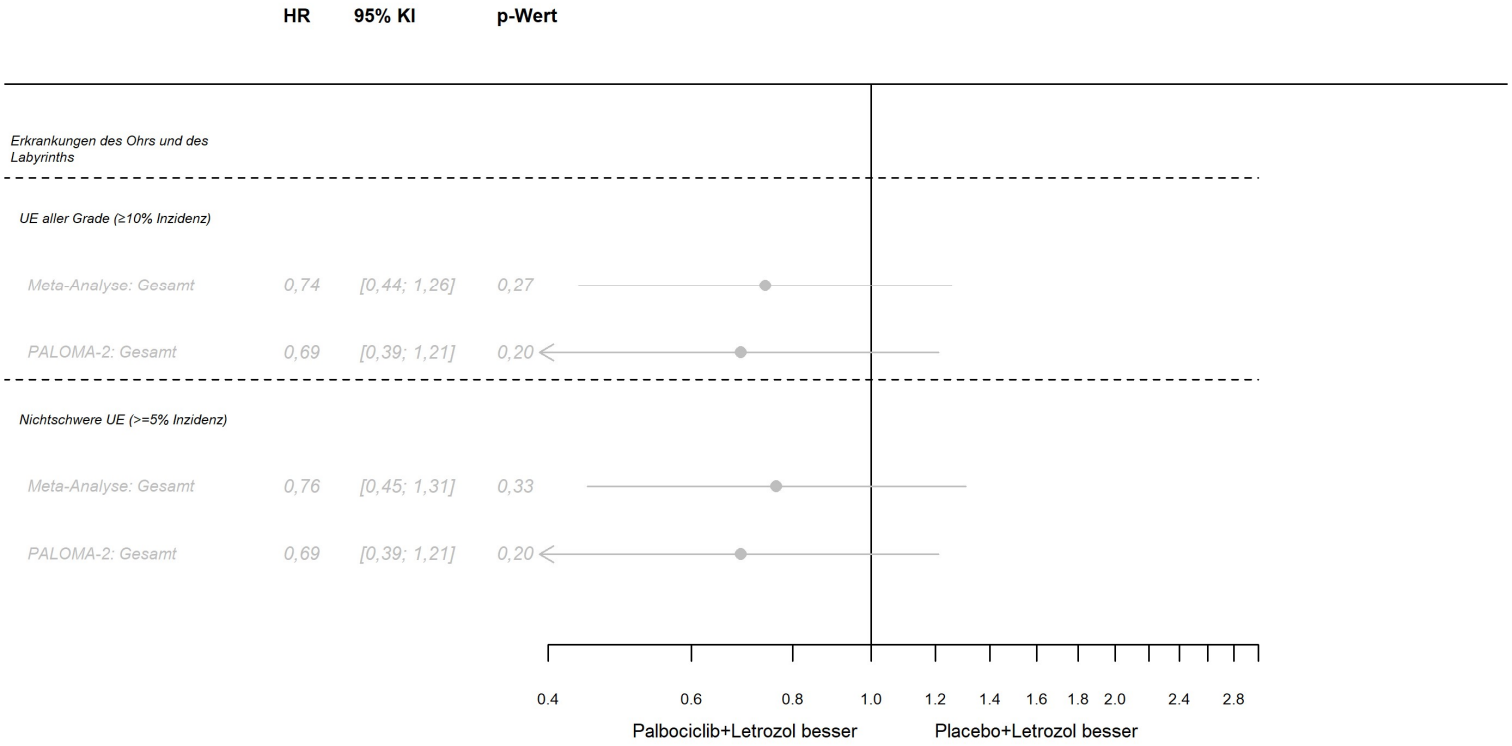


Abbildung 97: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

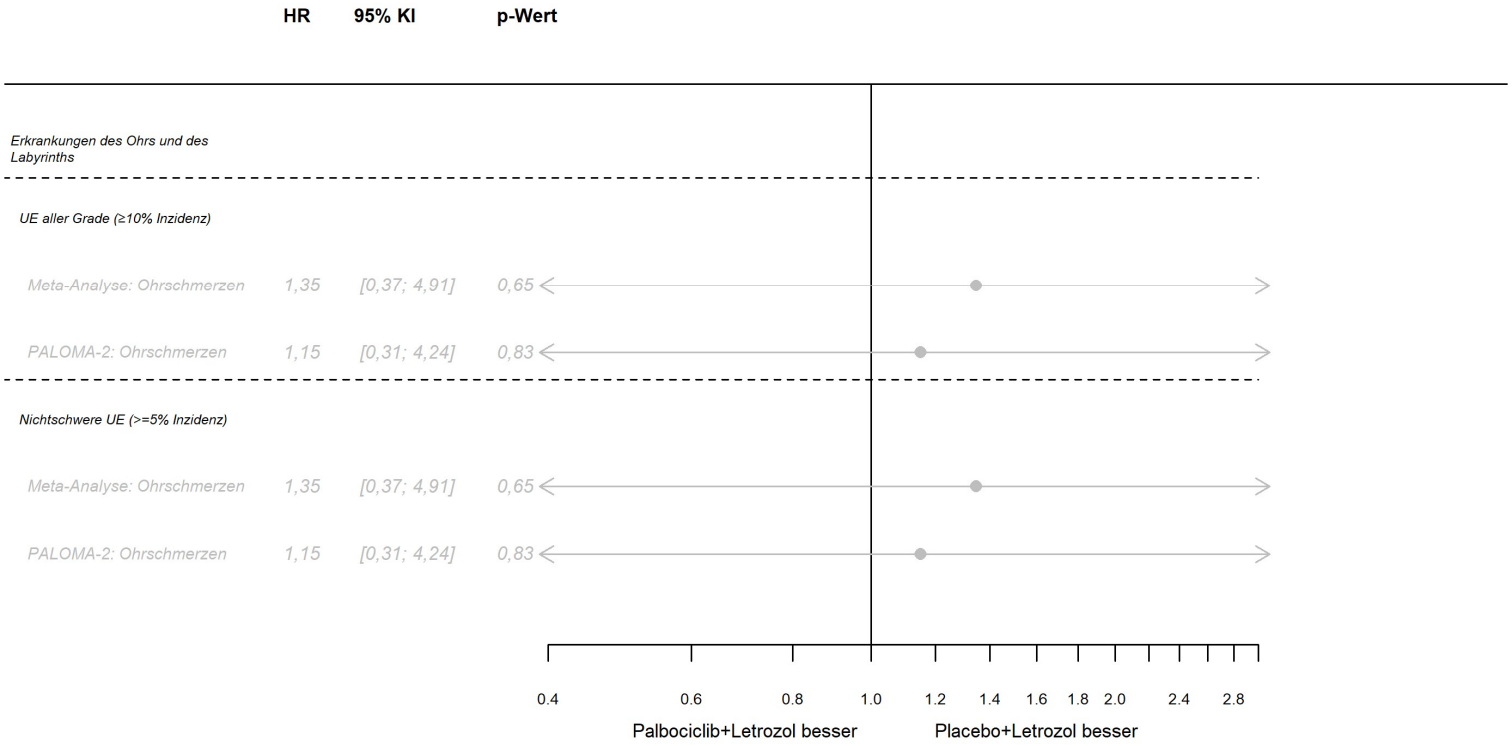


Abbildung 98: Forestplot für PT Ohrschmerzen aus SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

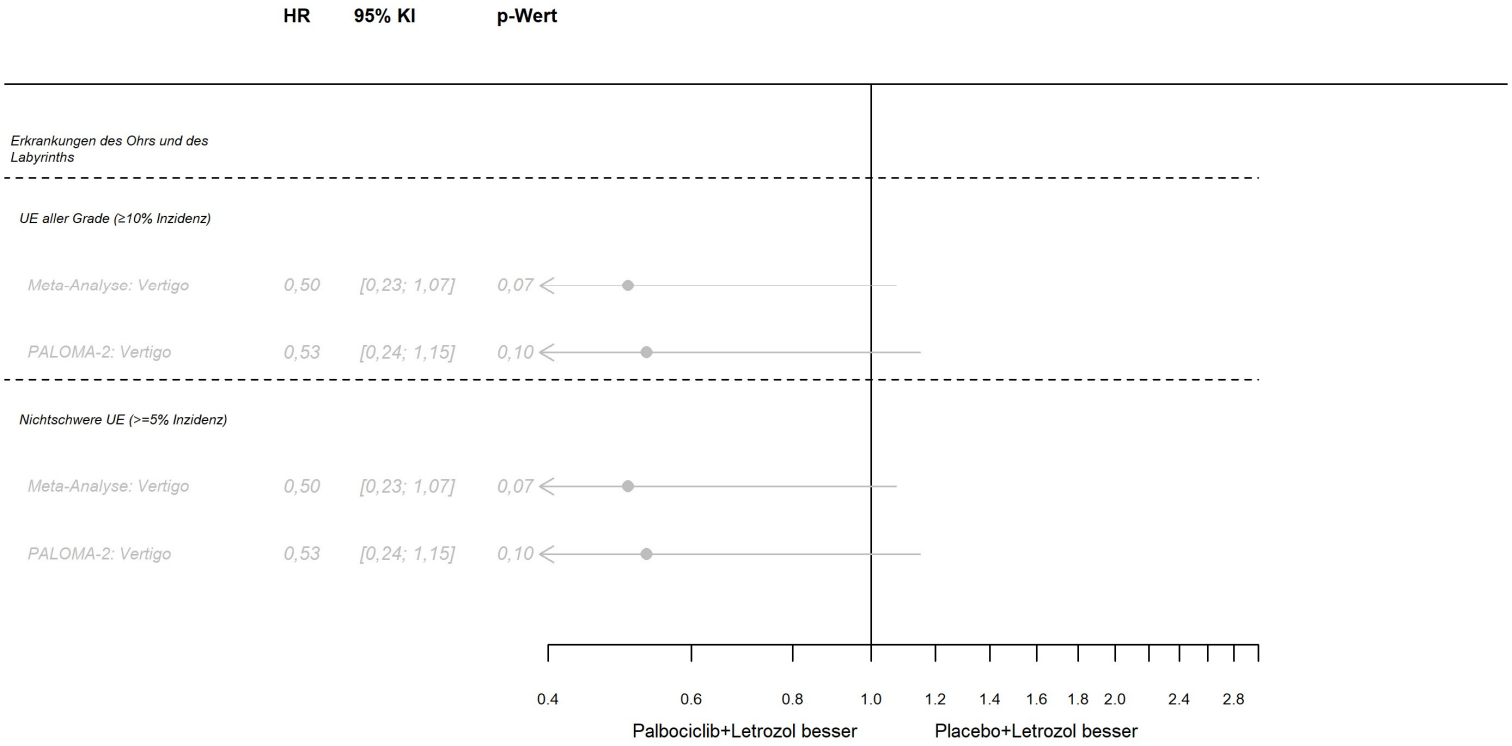


Abbildung 99: Forestplot für PT Vertigo aus SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

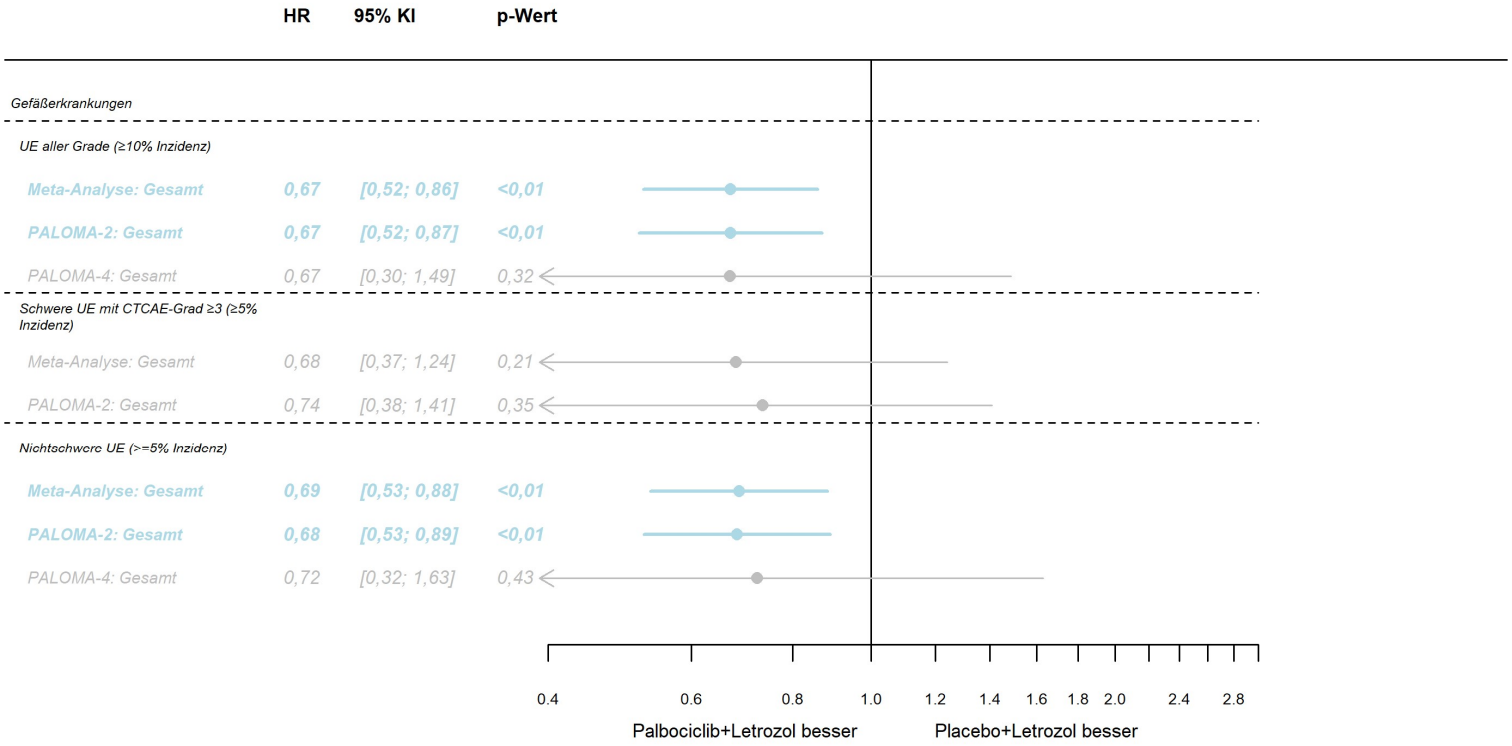


Abbildung 100: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Gefäßerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

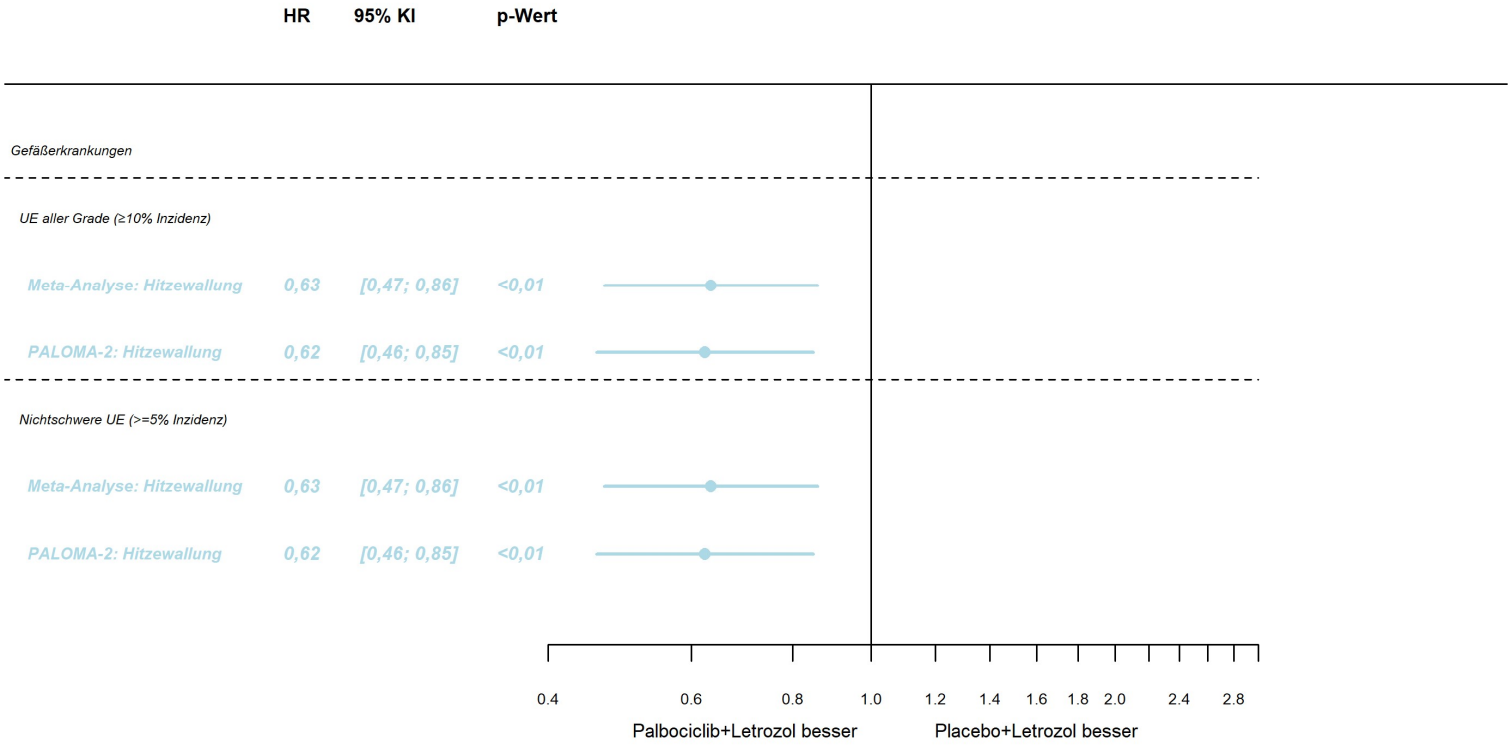


Abbildung 101: Forestplot für PT Hitzewallung aus SOC Gefäßerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

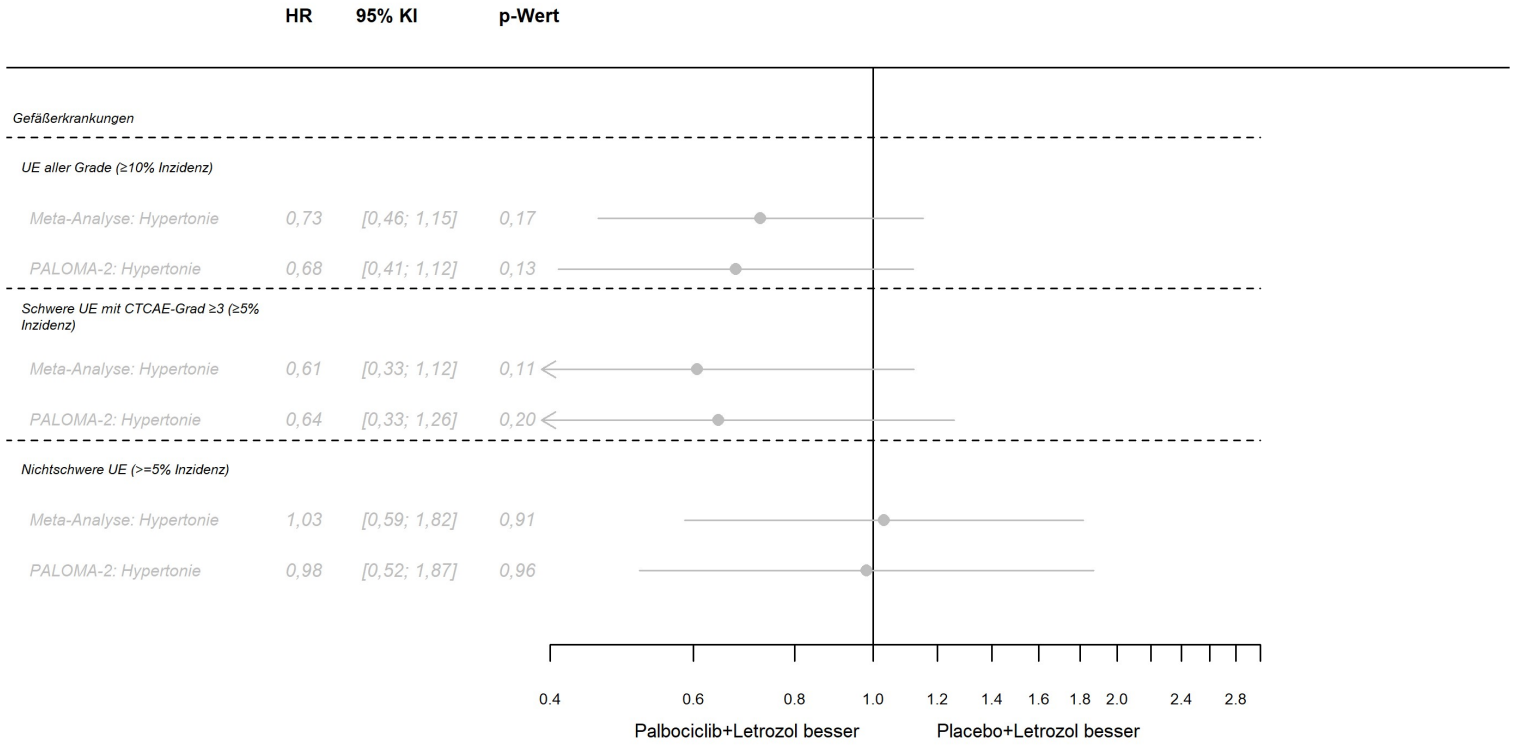


Abbildung 102: Forestplot für PT Hypertonie aus SOC Gefäßerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

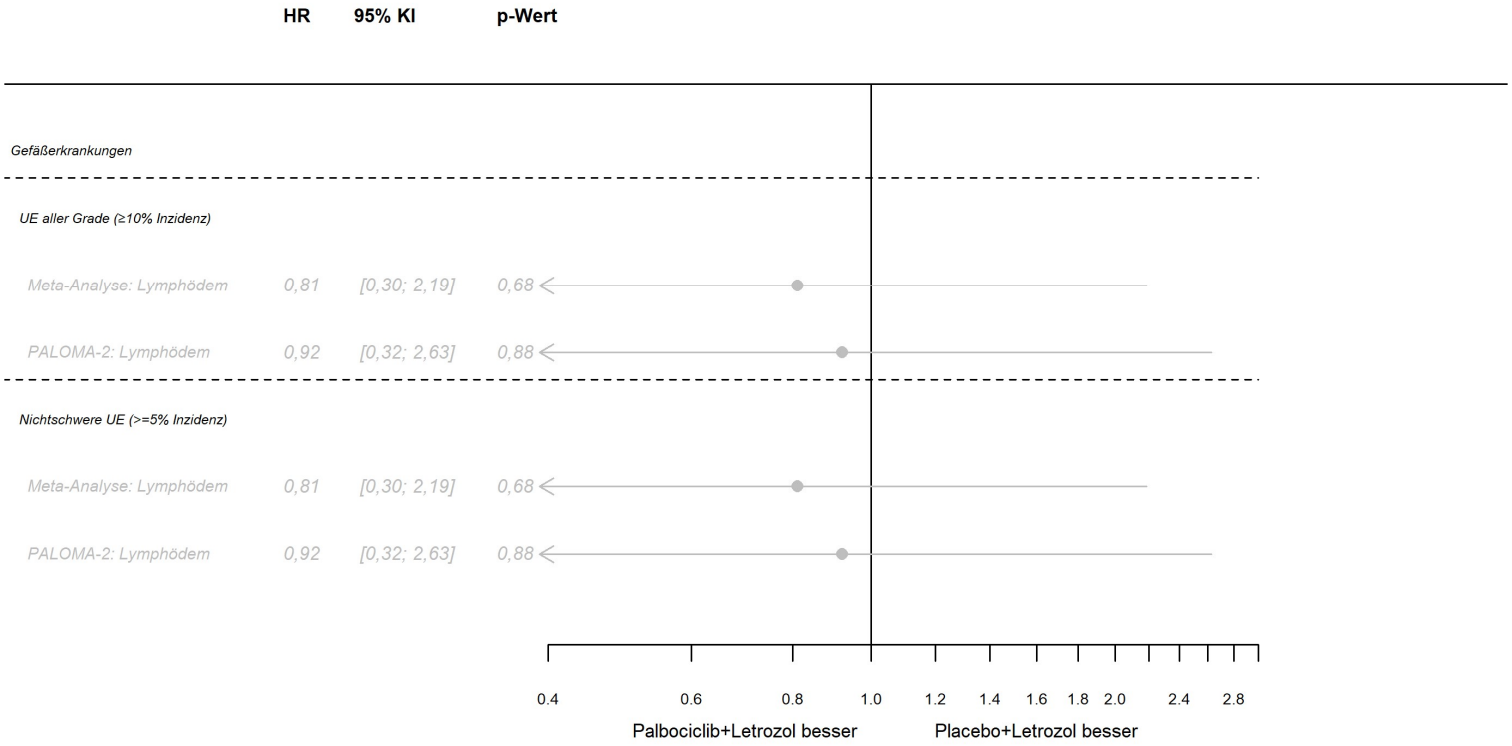


Abbildung 103: Forestplot für PT Lymphödem aus SOC Gefäßerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

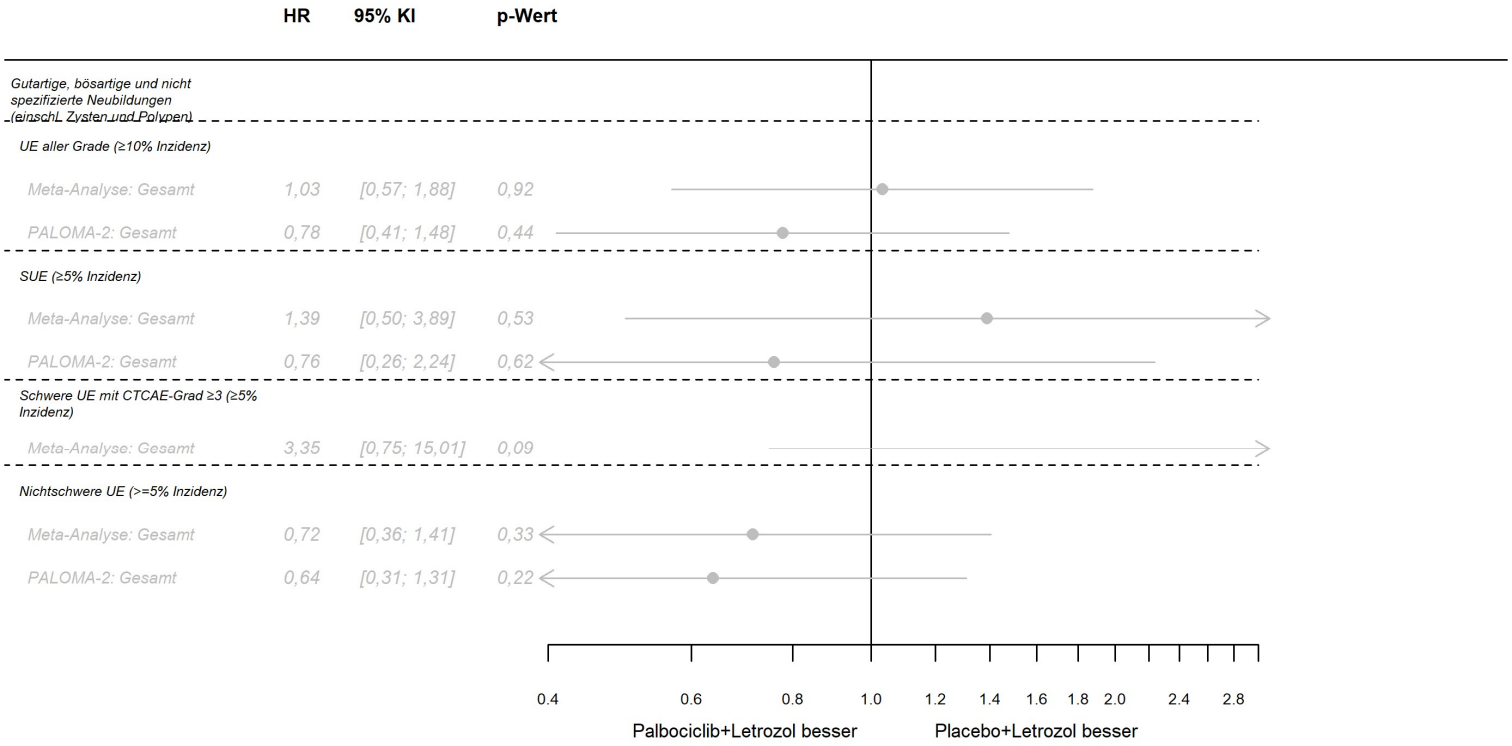


Abbildung 104: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

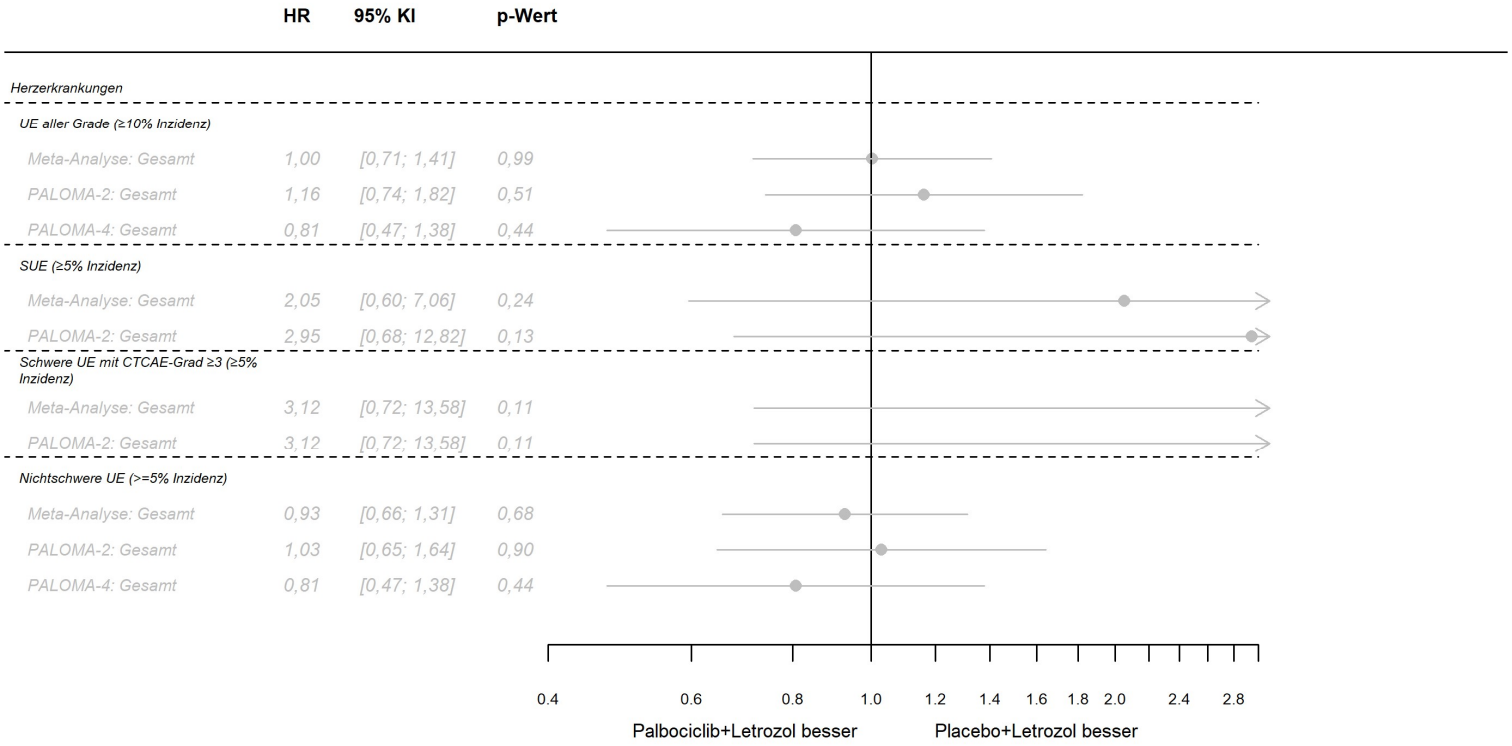


Abbildung 105: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Herzerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

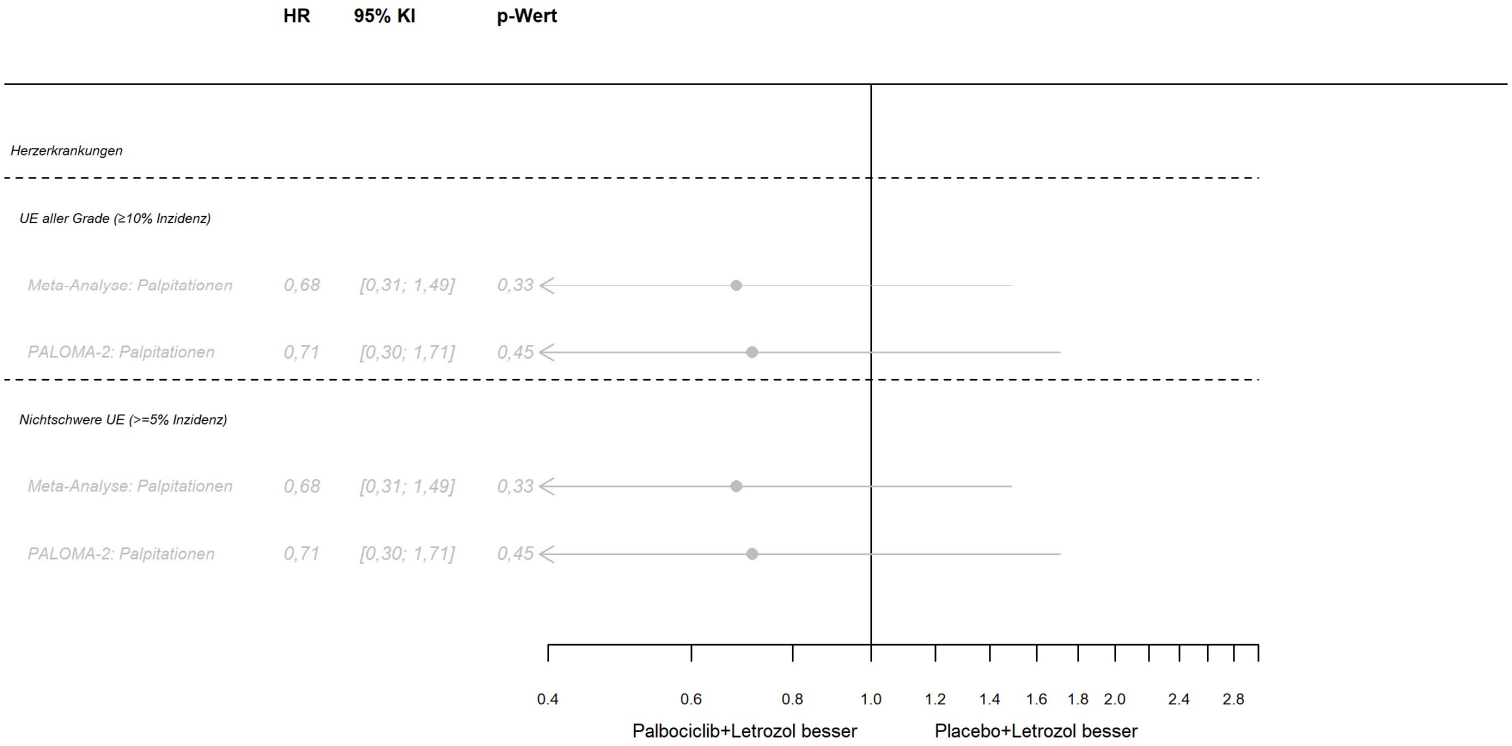


Abbildung 106: Forestplot für PT Palpitationen aus SOC Herzerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

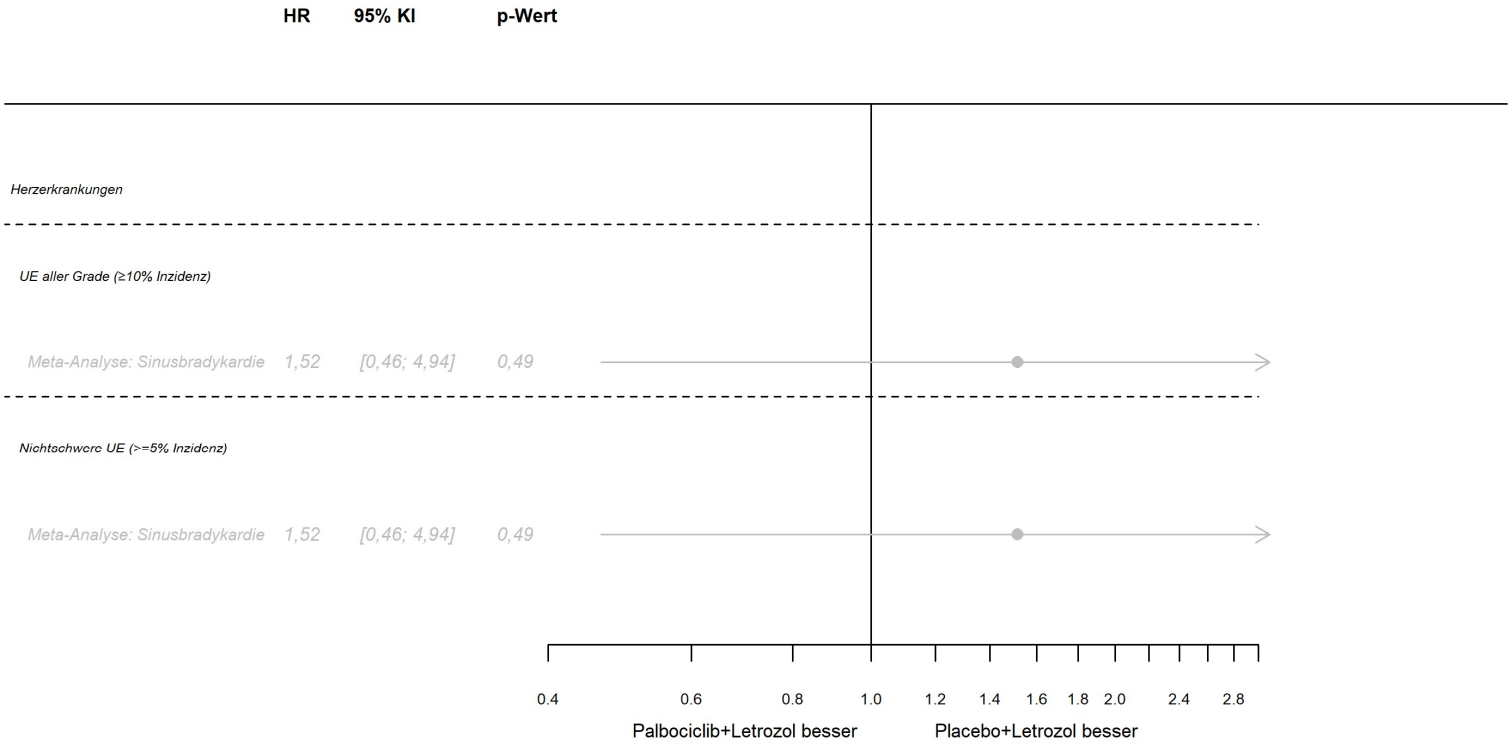


Abbildung 107: Forestplot für PT Sinusbradykardie aus SOC Herzerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

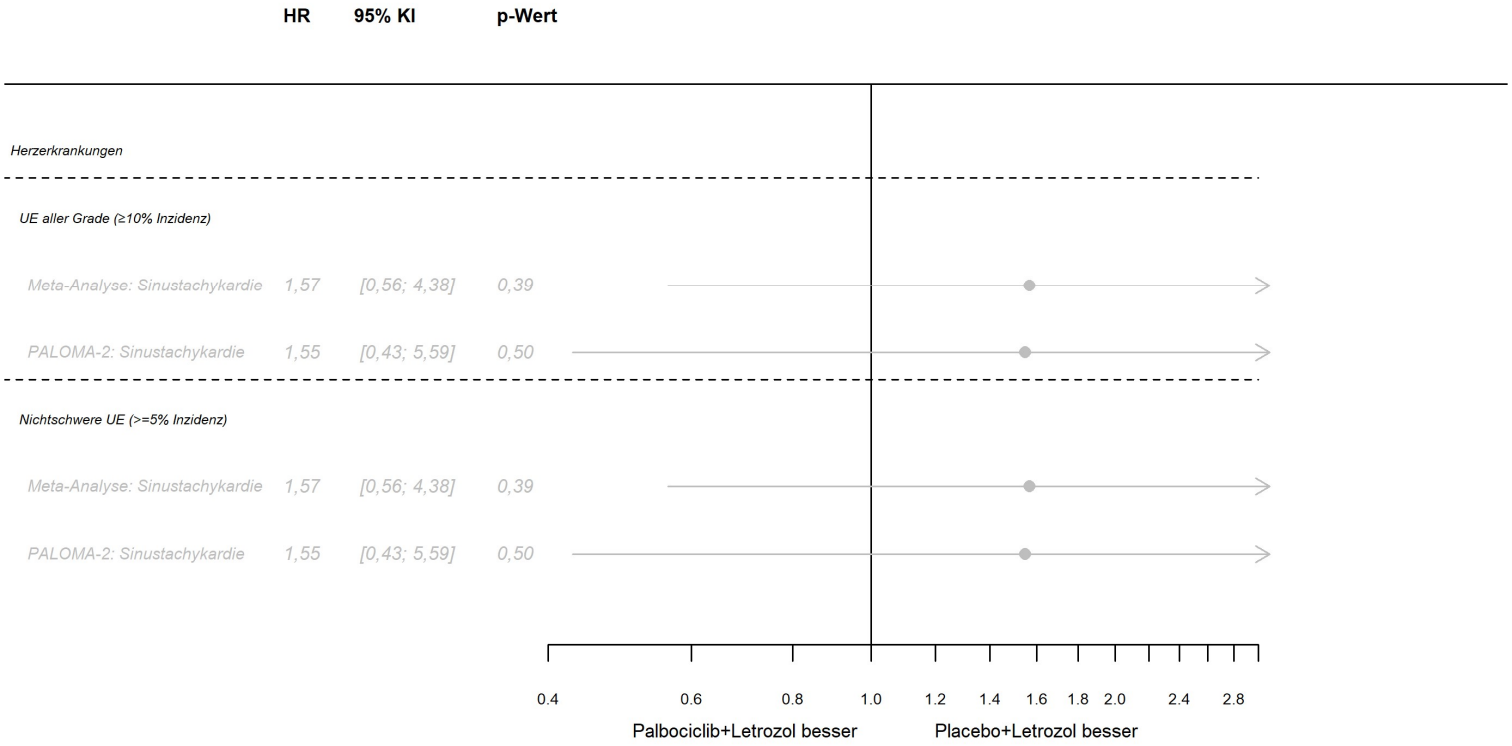


Abbildung 108: Forestplot für PT Sinustachykardie aus SOC Herzerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

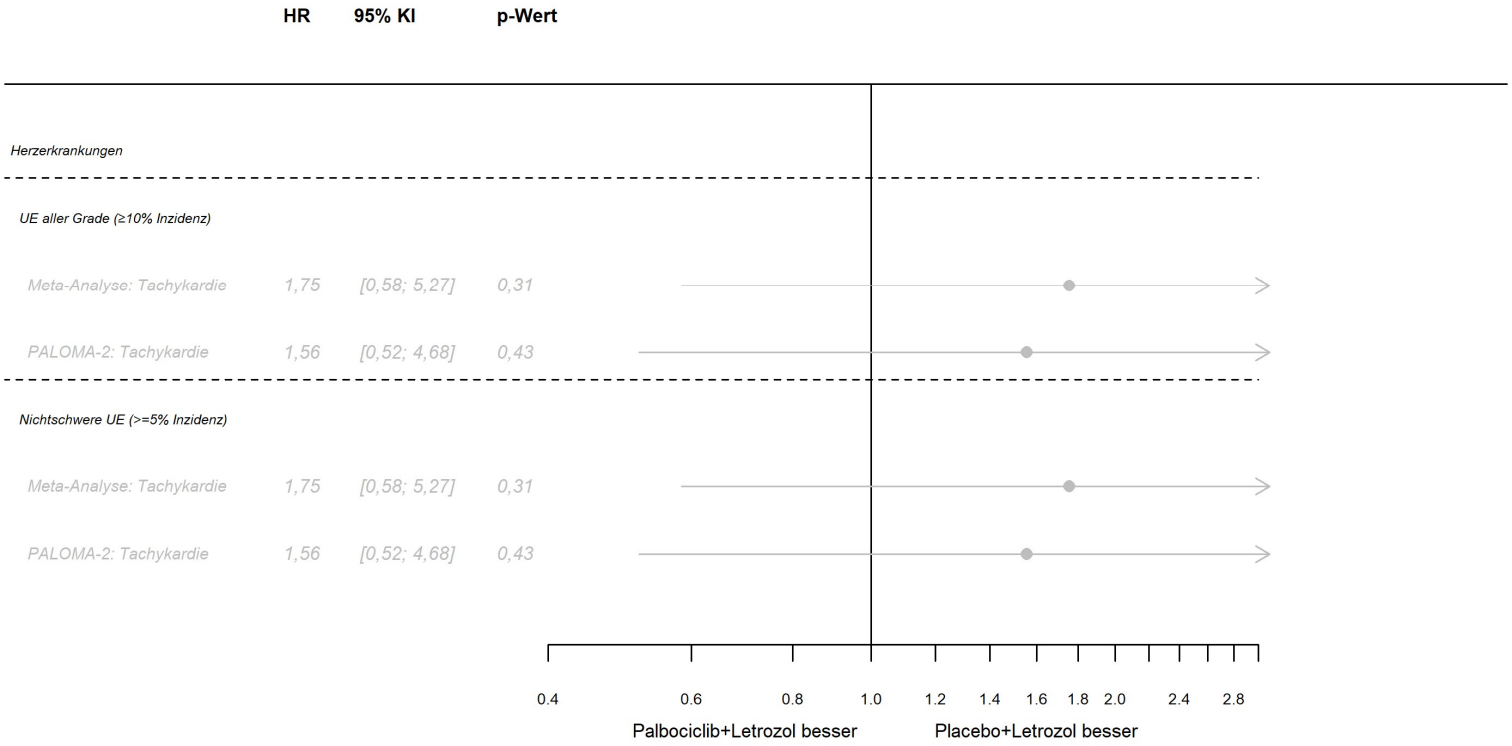


Abbildung 109: Forestplot für PT Tachykardie aus SOC Herzerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

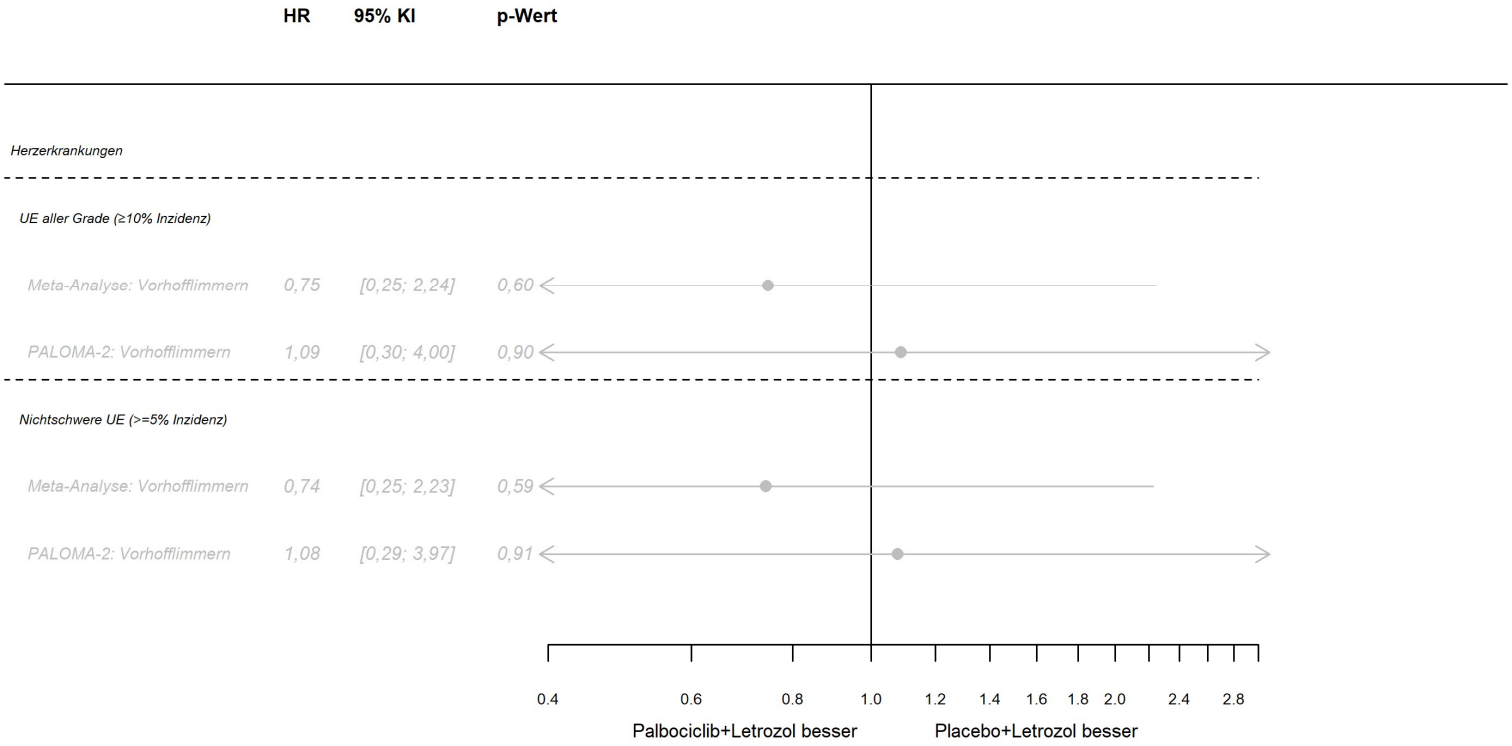


Abbildung 110: Forestplot für PT Vorhofflimmern aus SOC Herzerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

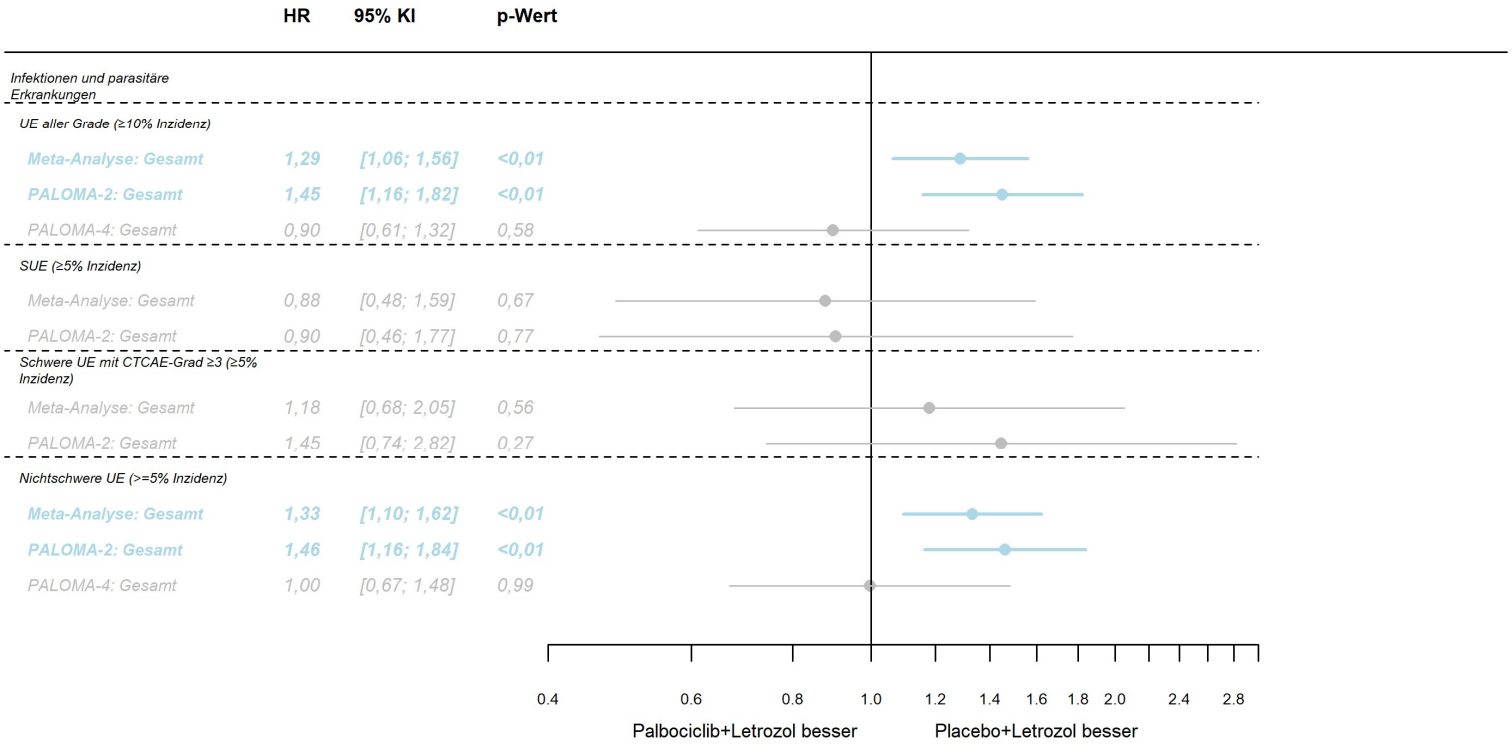


Abbildung 111: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

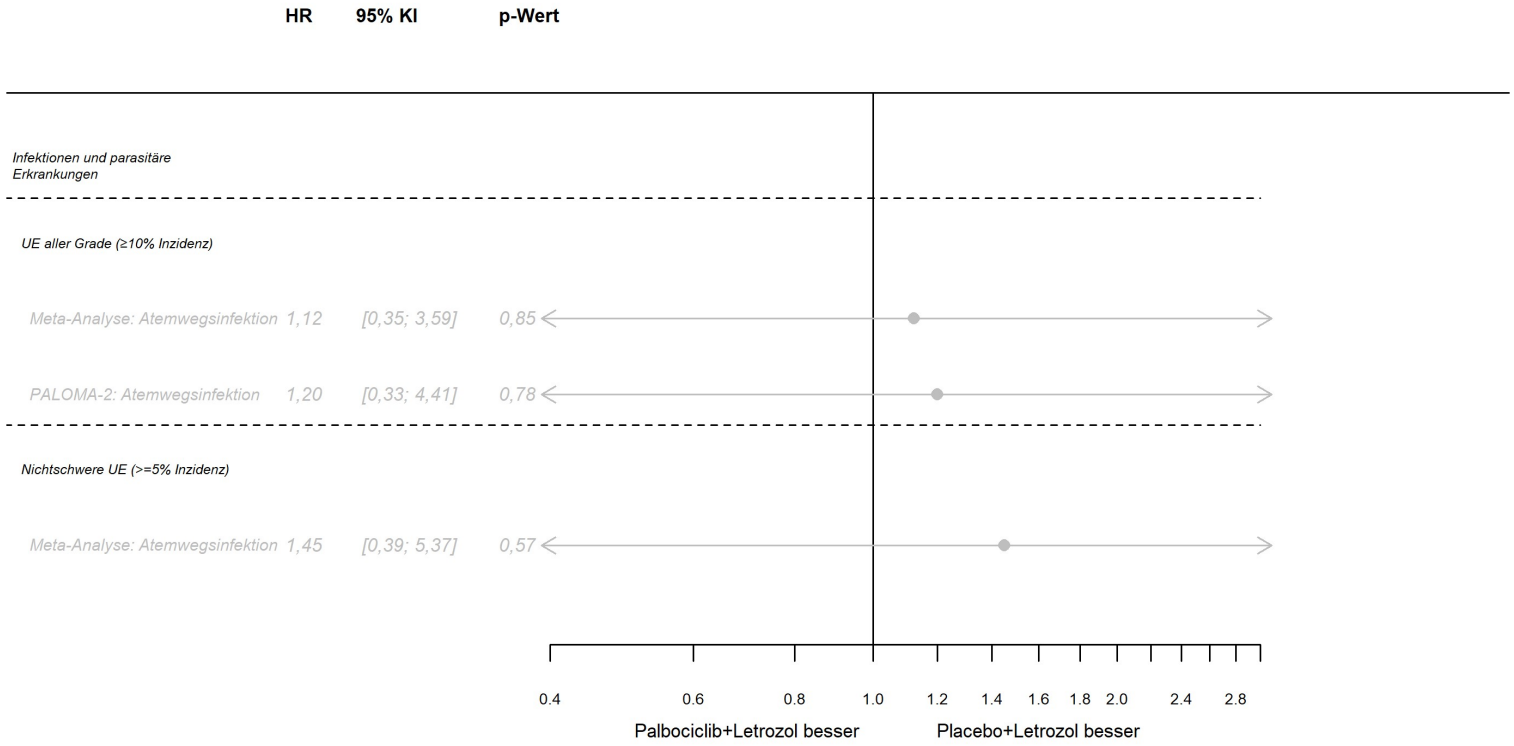


Abbildung 112: Forestplot für PT Atemwegsinfektion aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

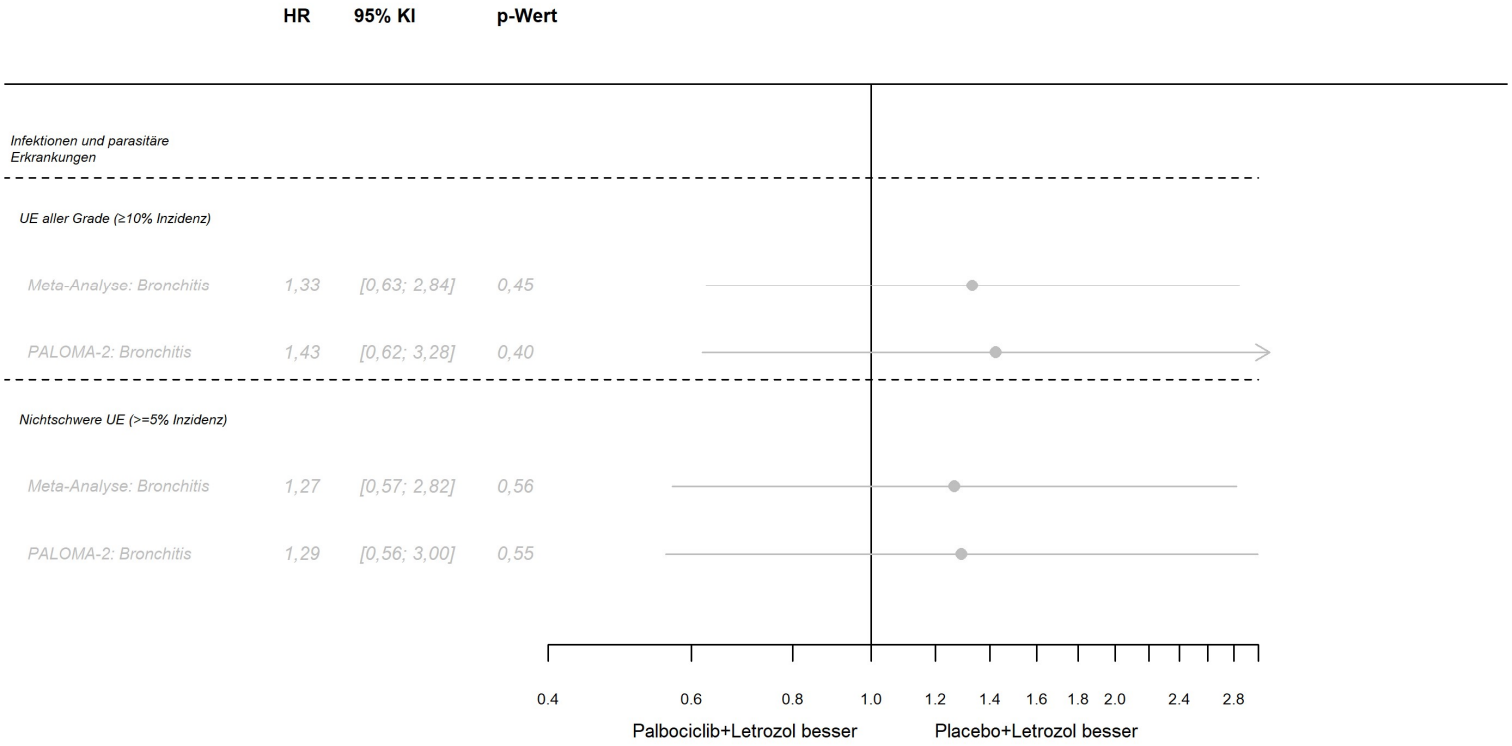


Abbildung 113: Forestplot für PT Bronchitis aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

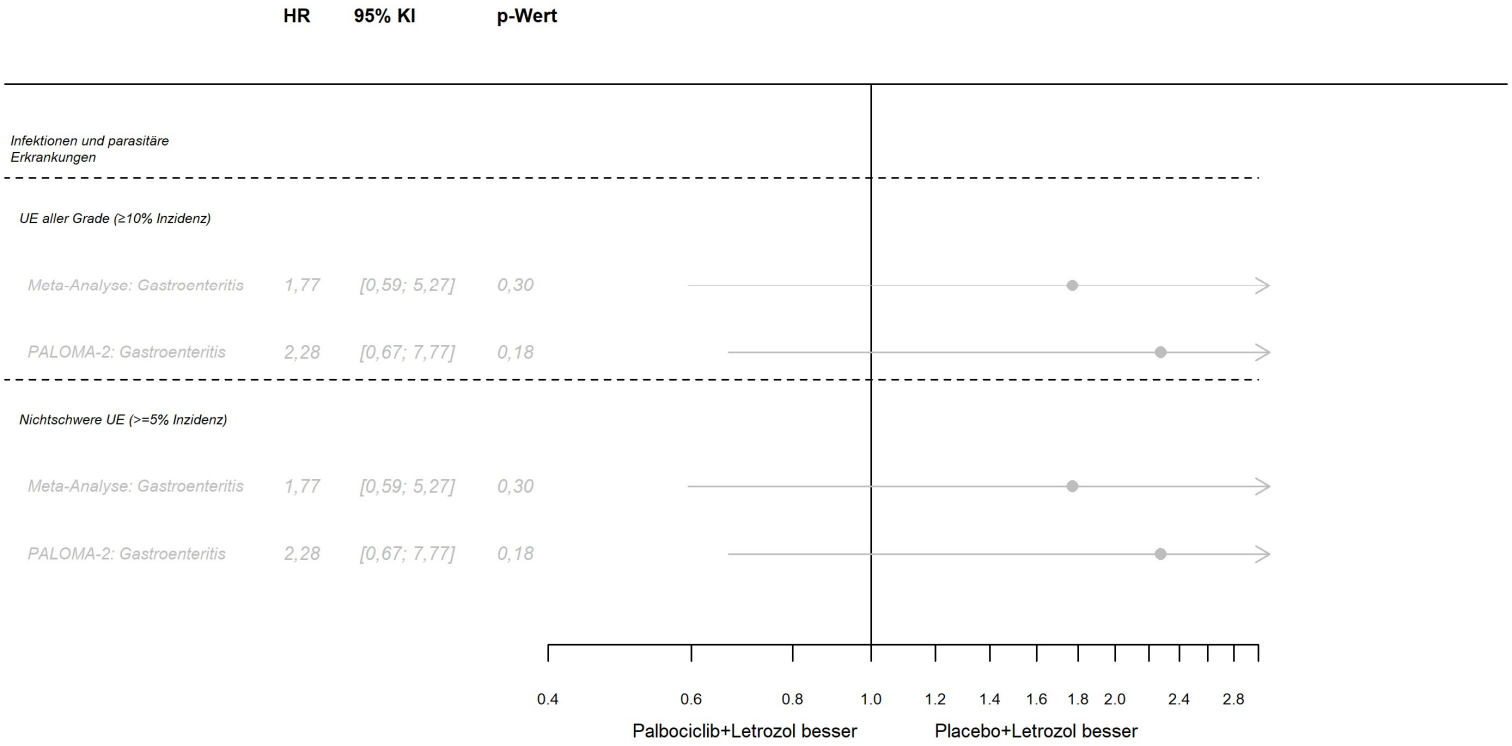


Abbildung 114: Forestplot für PT Gastroenteritis aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

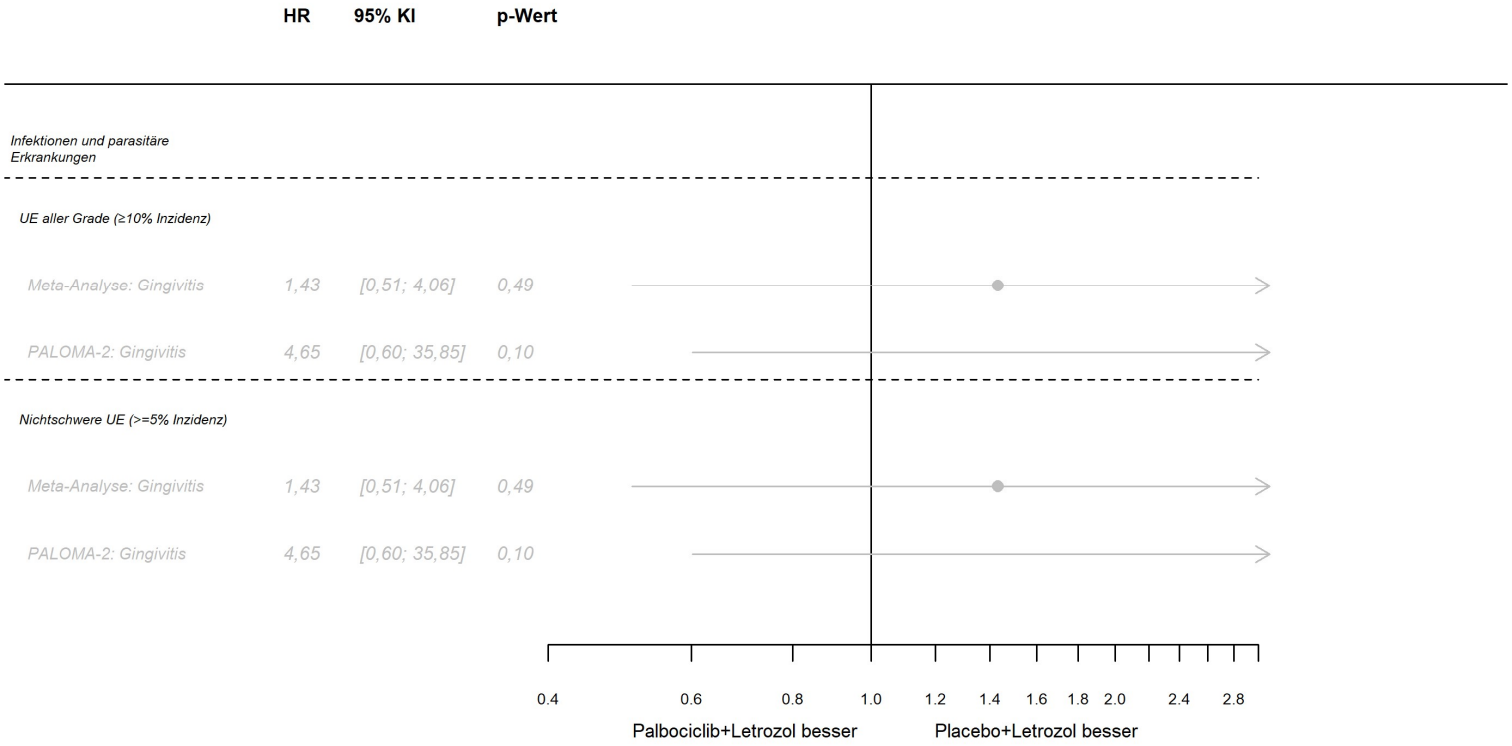


Abbildung 115: Forestplot für PT Gingivitis aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

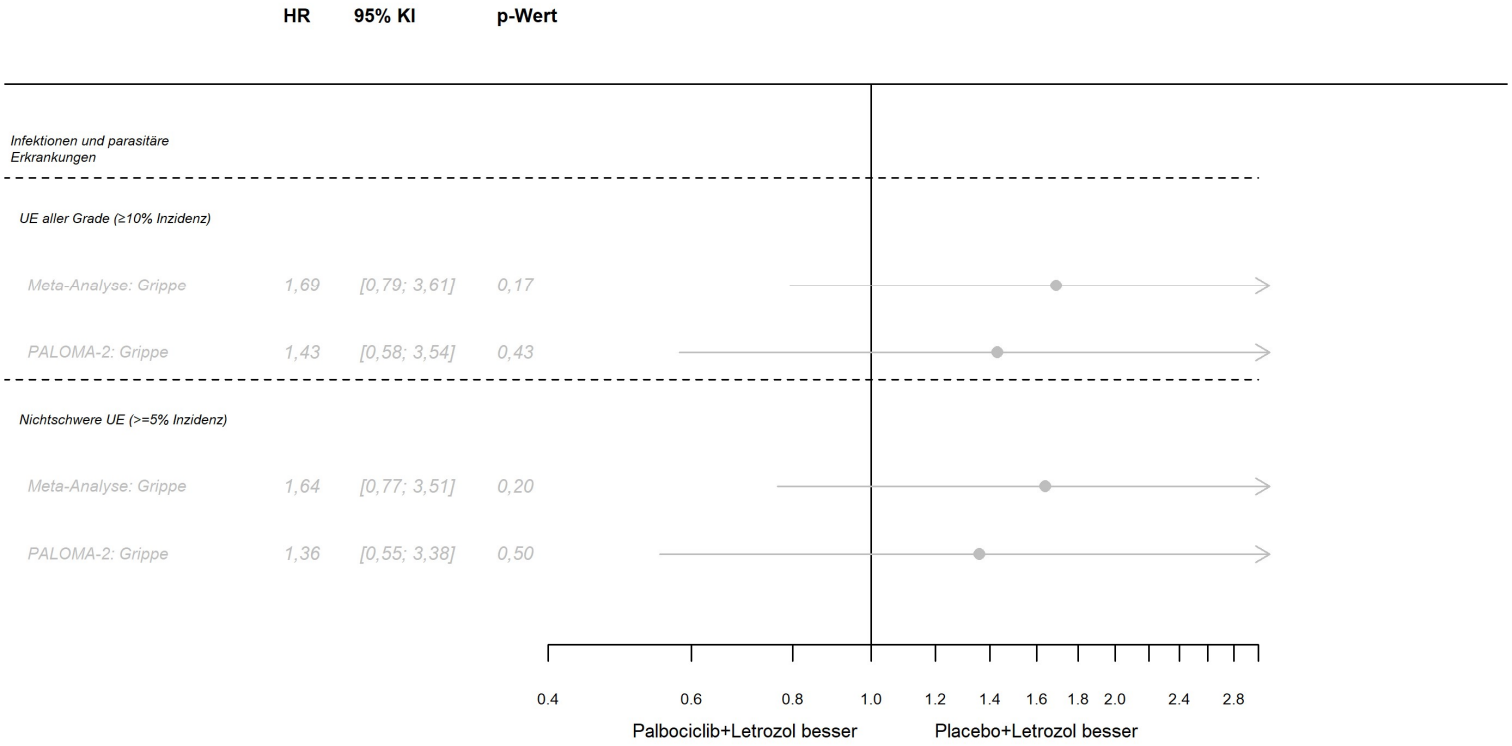


Abbildung 116: Forestplot für PT Grippe aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

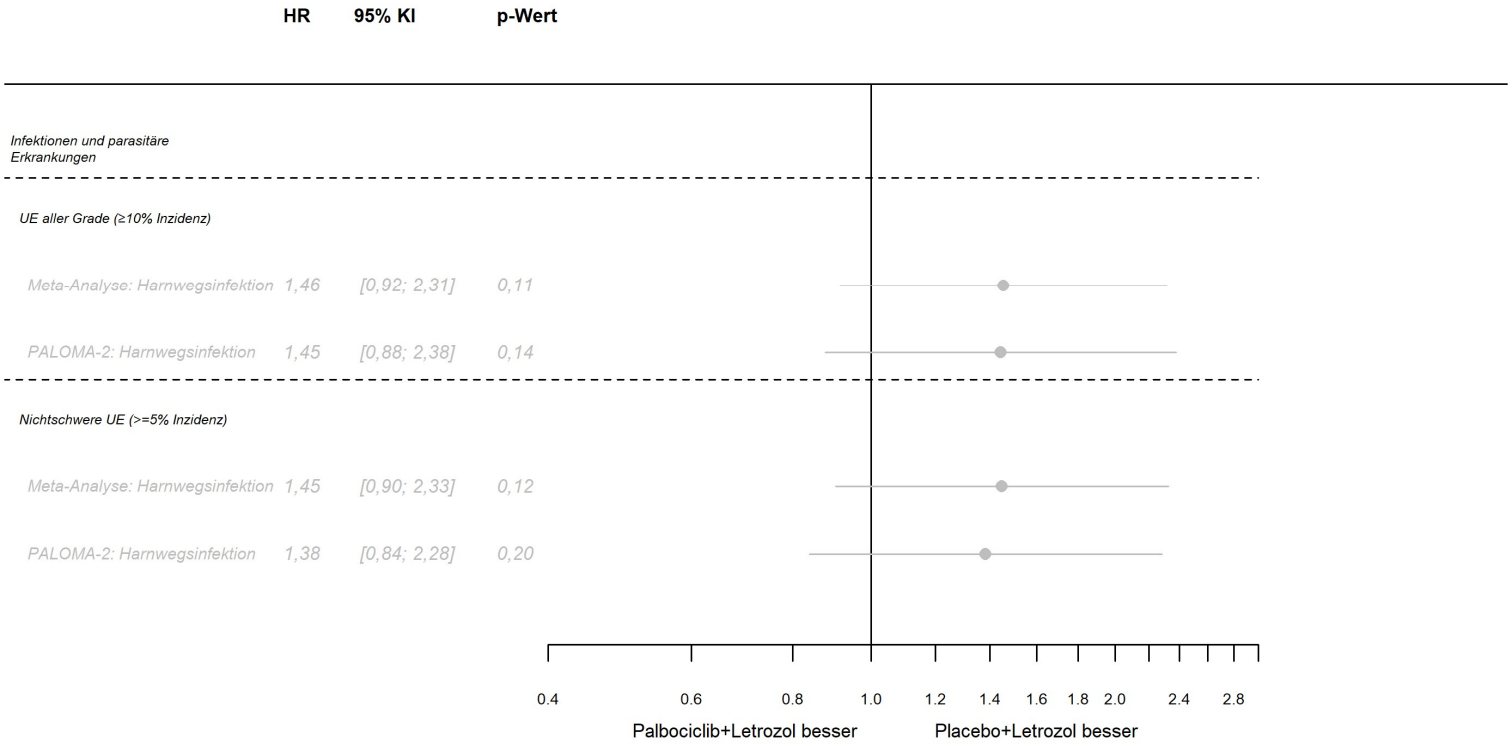


Abbildung 117: Forestplot für PT Harnwegsinfektion aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

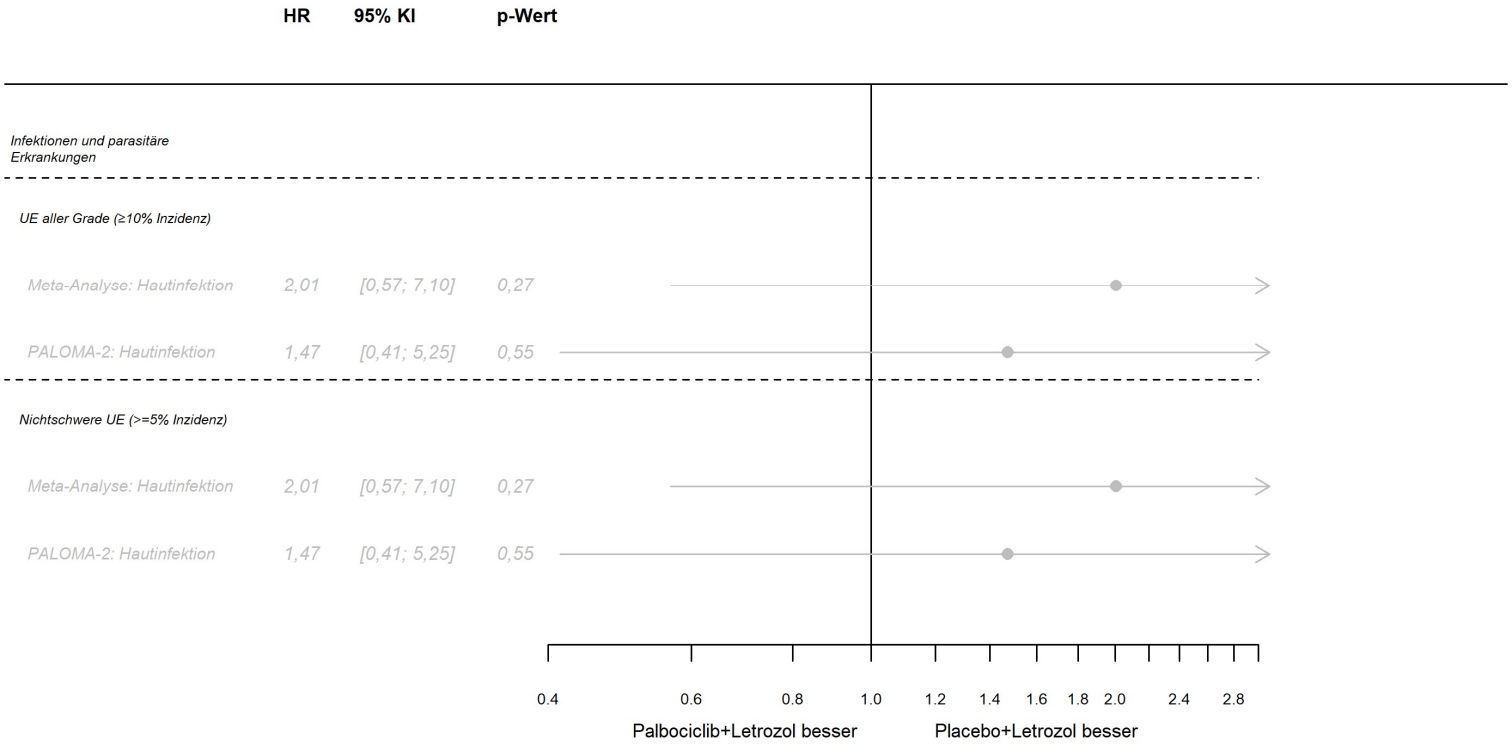


Abbildung 118: Forestplot für PT Hautinfektion aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

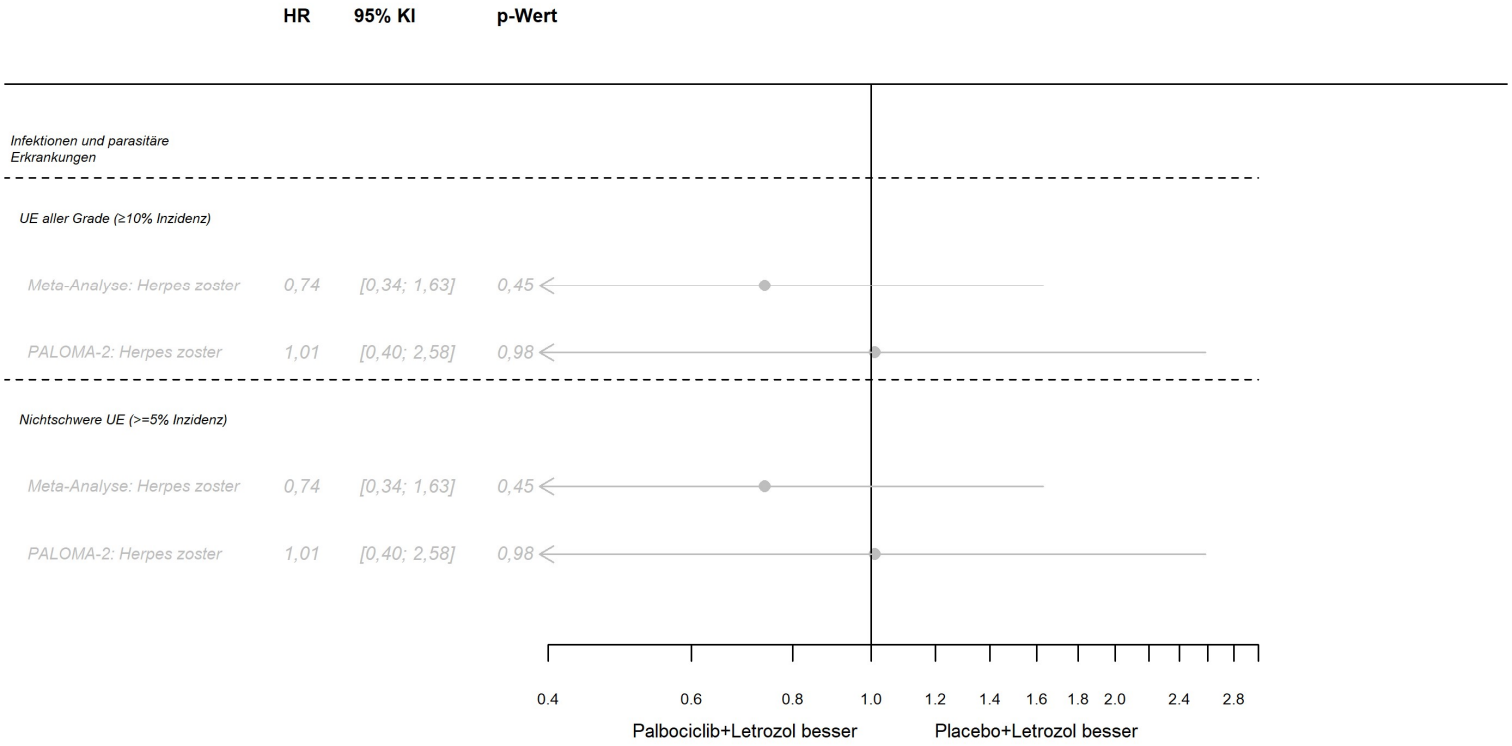


Abbildung 119: Forestplot für PT Herpes zoster aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

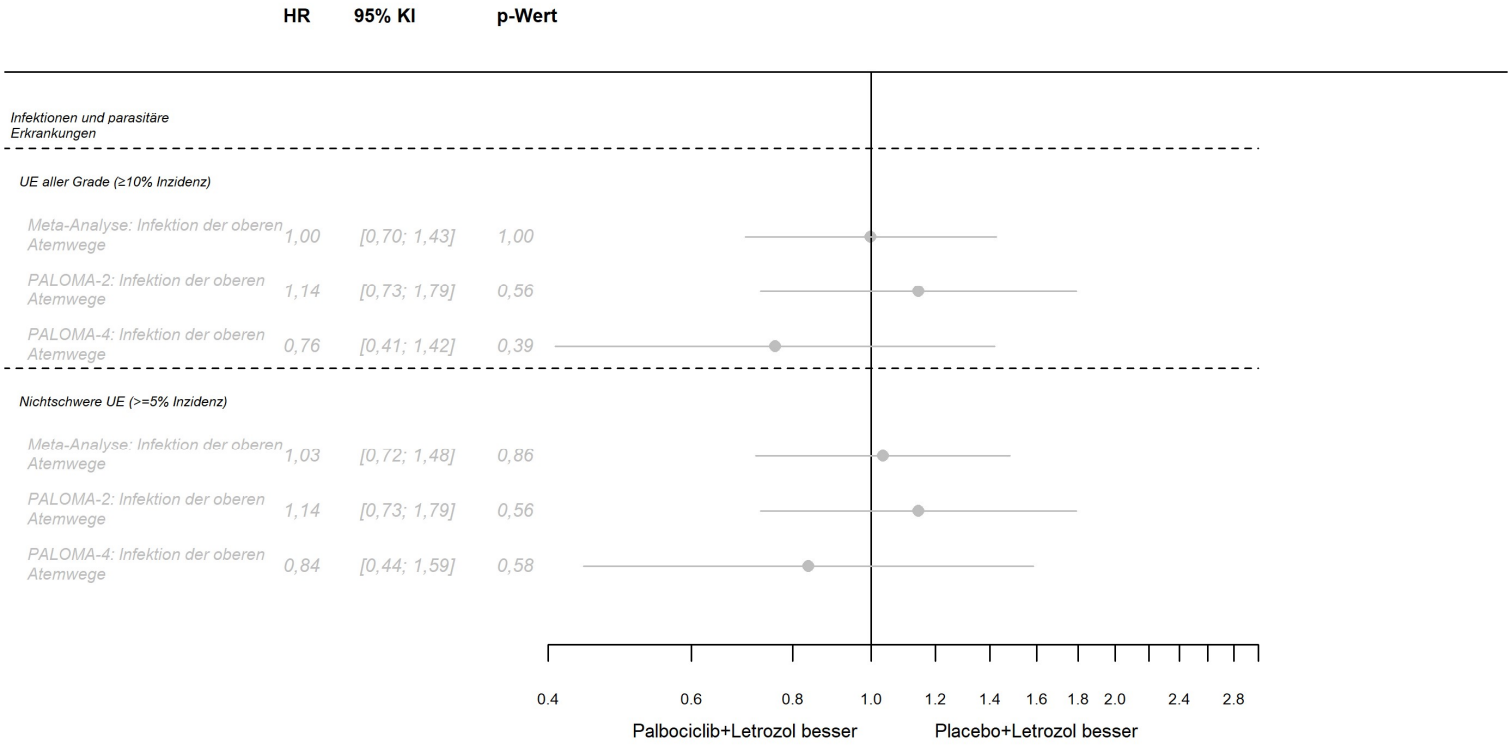


Abbildung 120: Forestplot für PT Infektion der oberen Atemwege aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

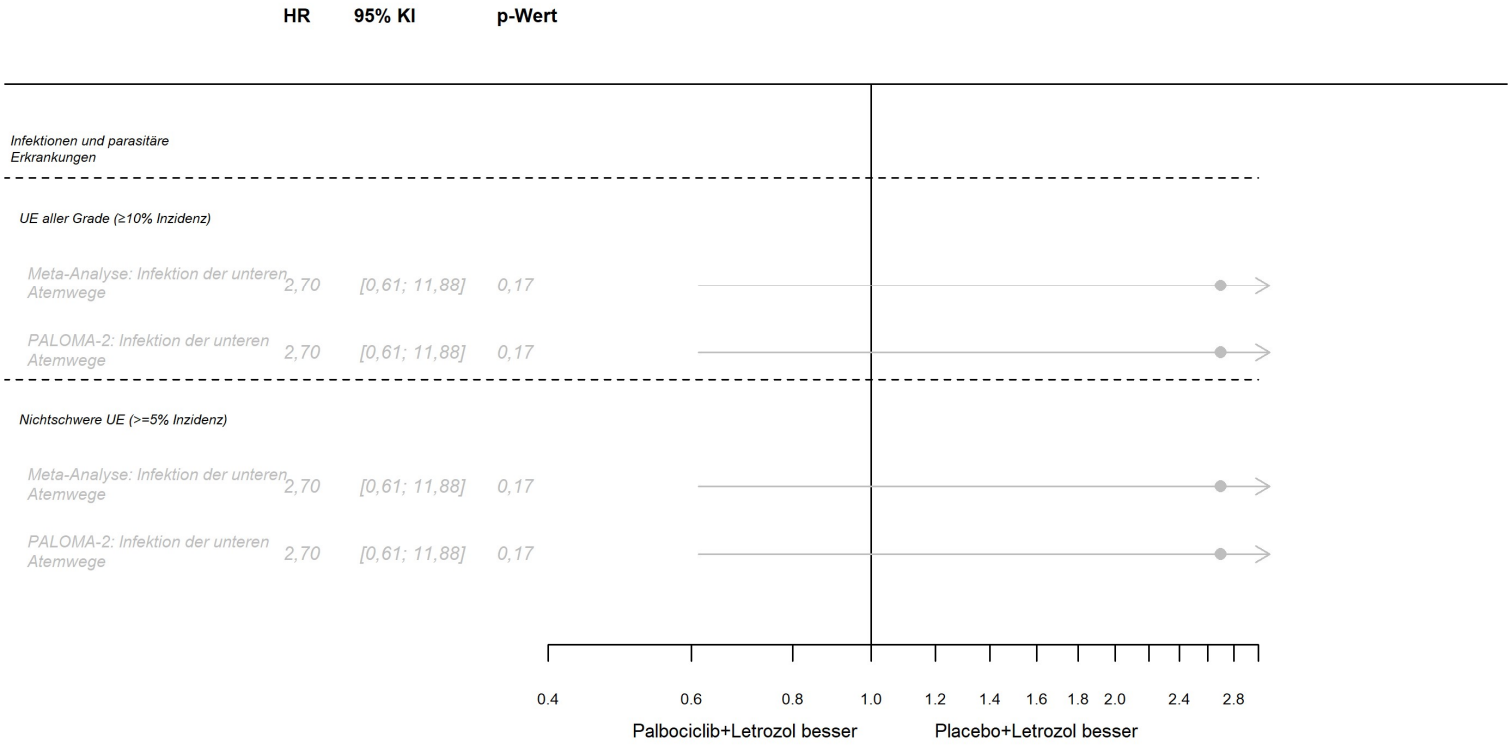


Abbildung 121: Forestplot für PT Infektion der unteren Atemwege aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

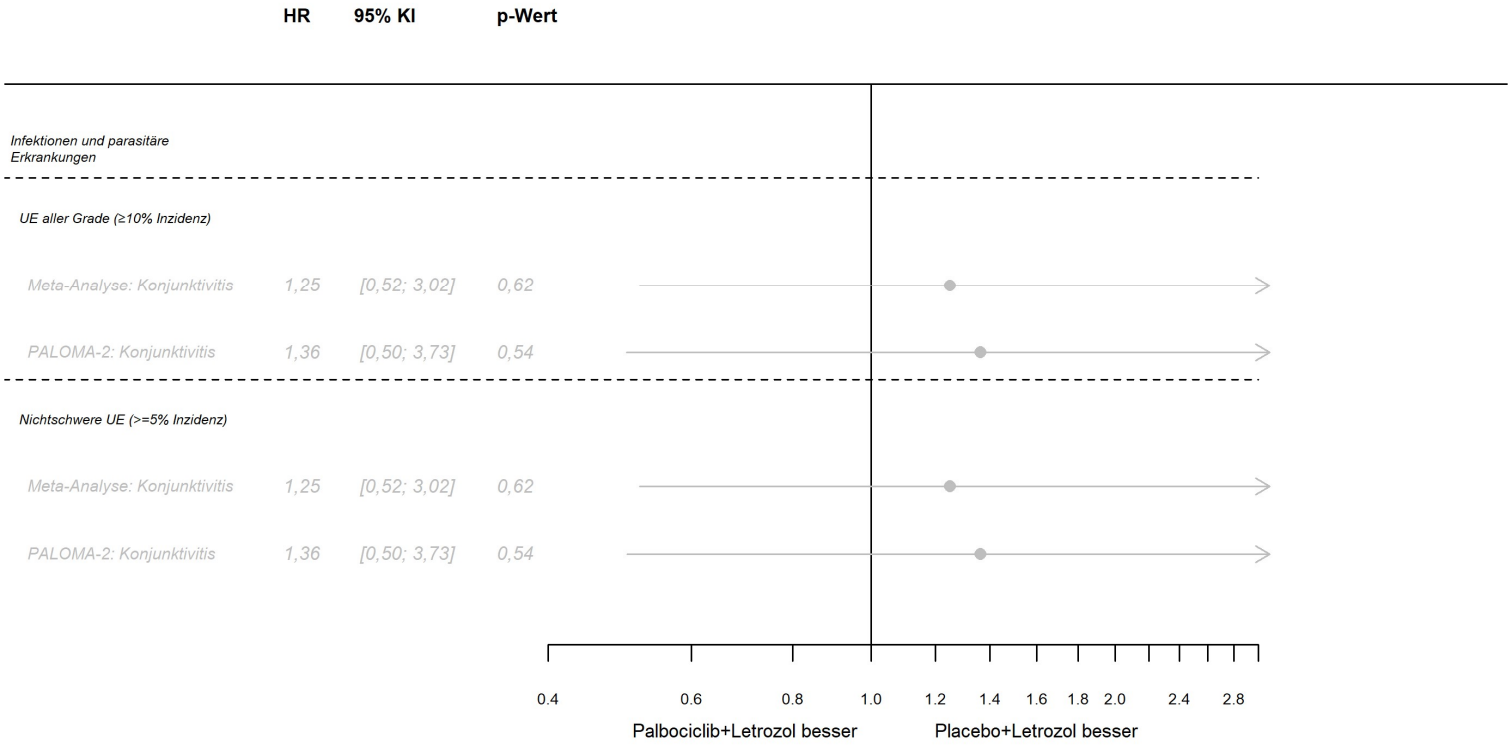


Abbildung 122: Forestplot für PT Konjunktivitis aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

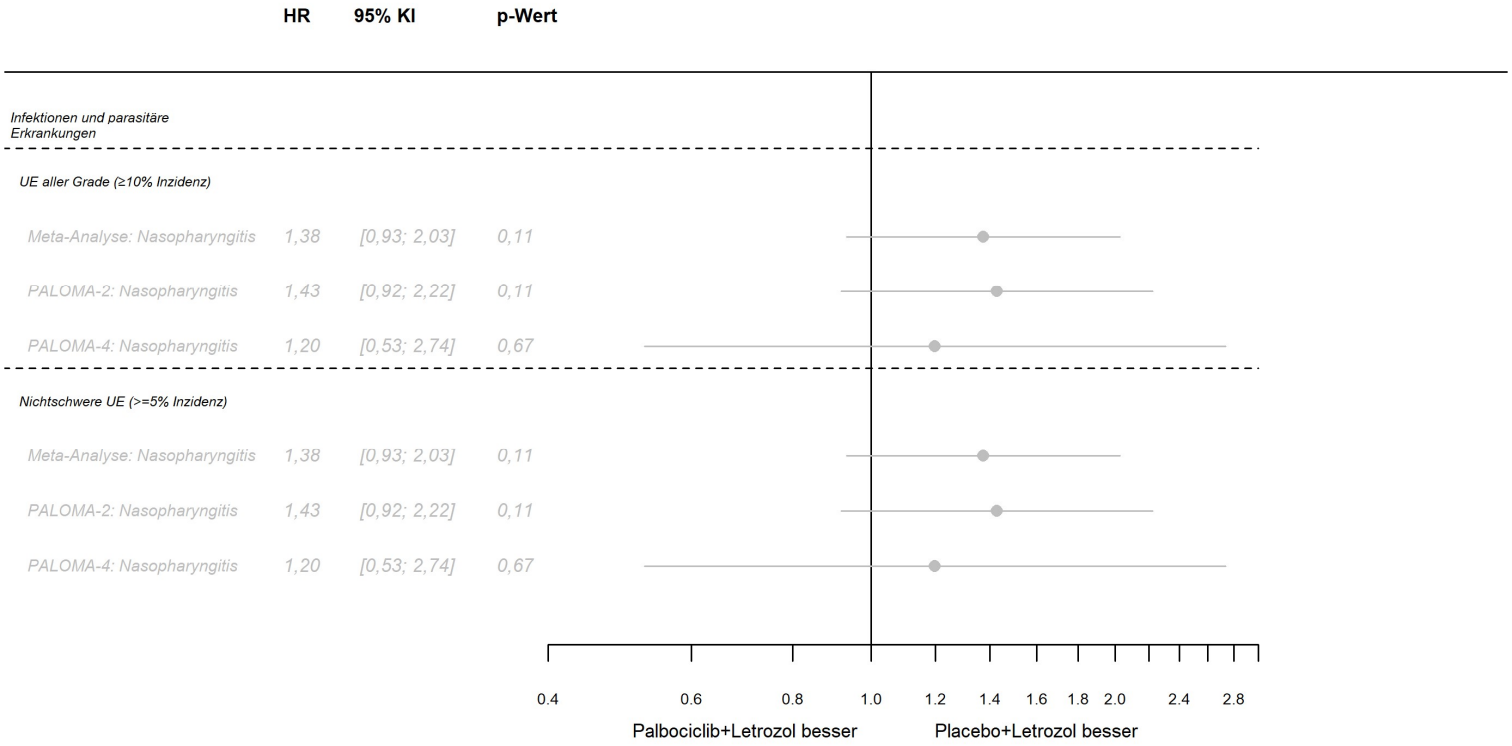


Abbildung 123: Forestplot für PT Nasopharyngitis aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

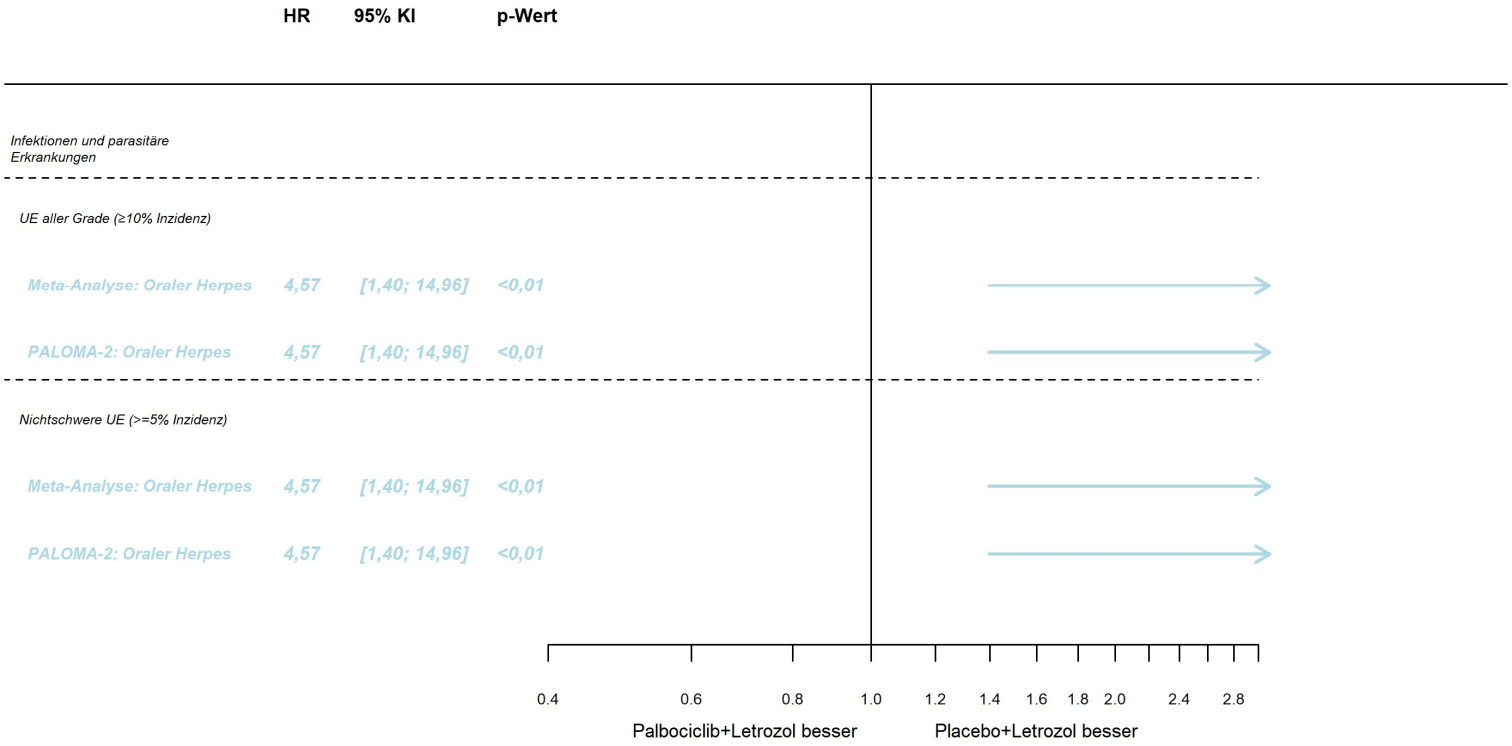


Abbildung 124: Forestplot für PT Oraler Herpes aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

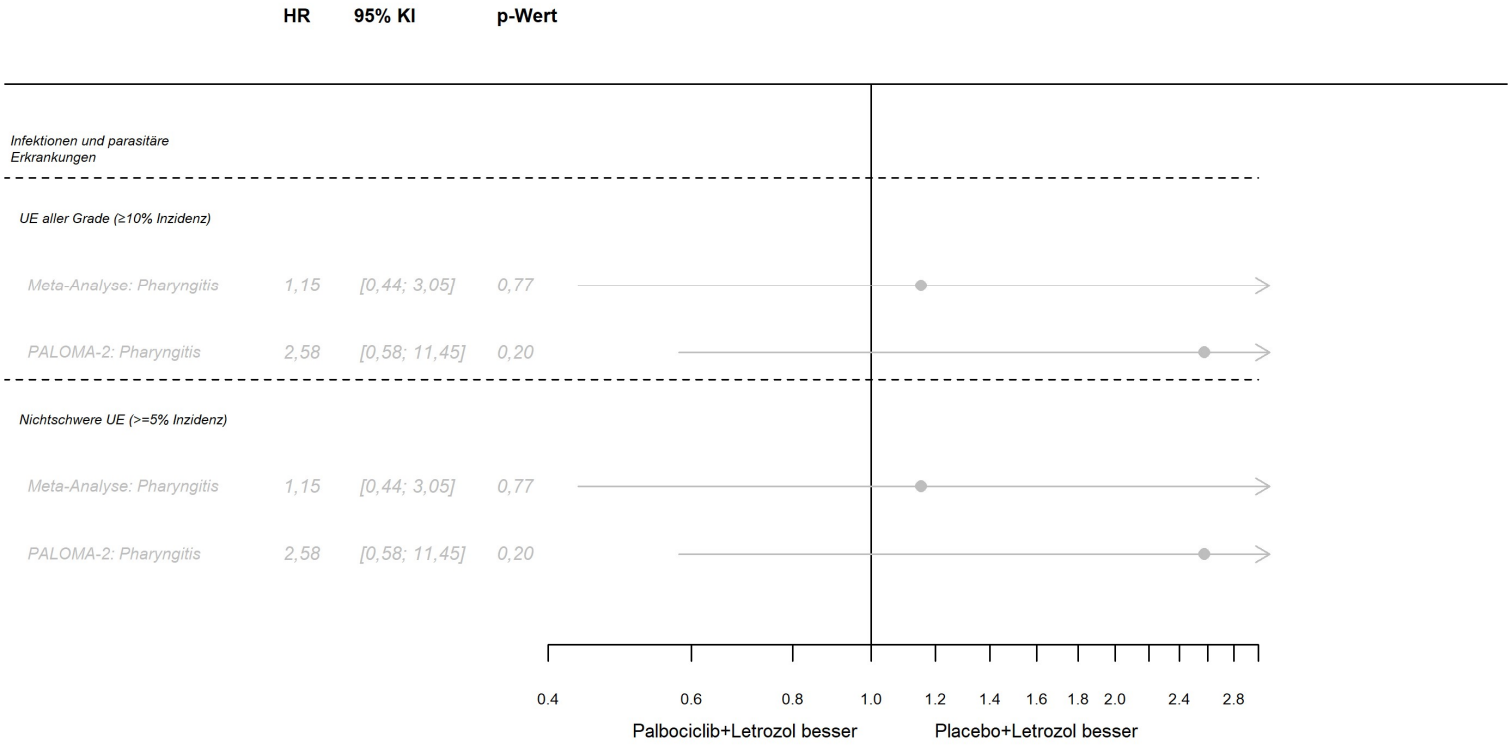


Abbildung 125: Forestplot für PT Pharyngitis aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

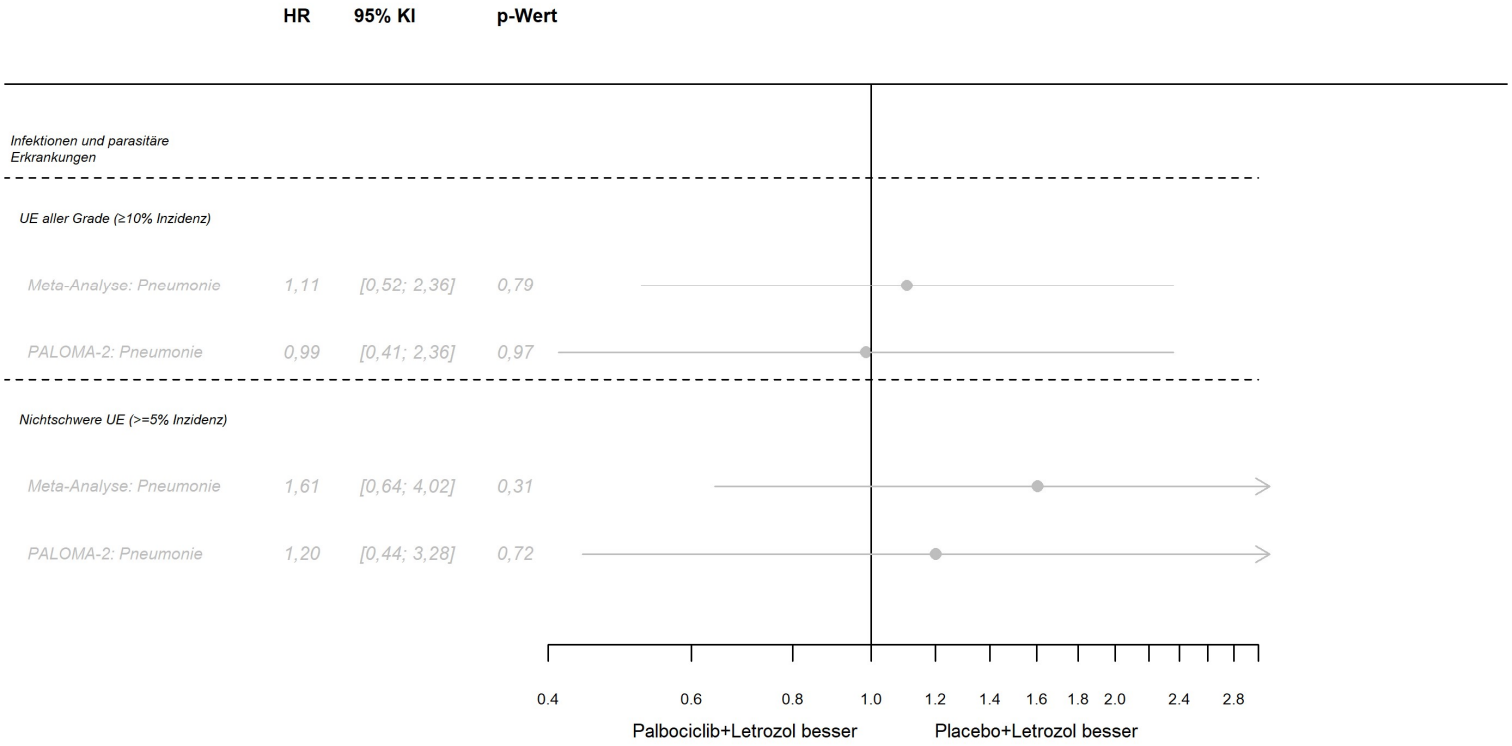


Abbildung 126: Forestplot für PT Pneumonie aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

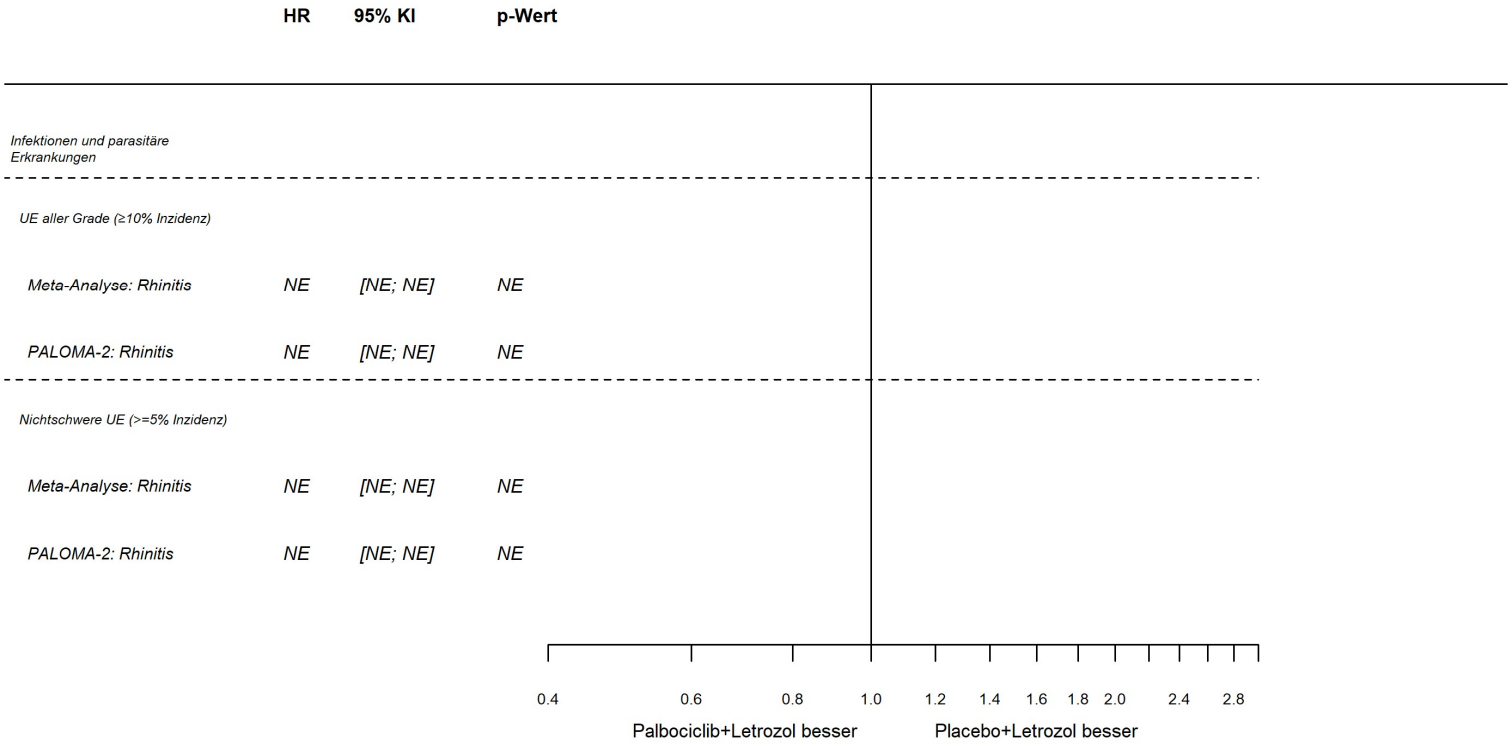


Abbildung 127: Forestplot für PT Rhinitis aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

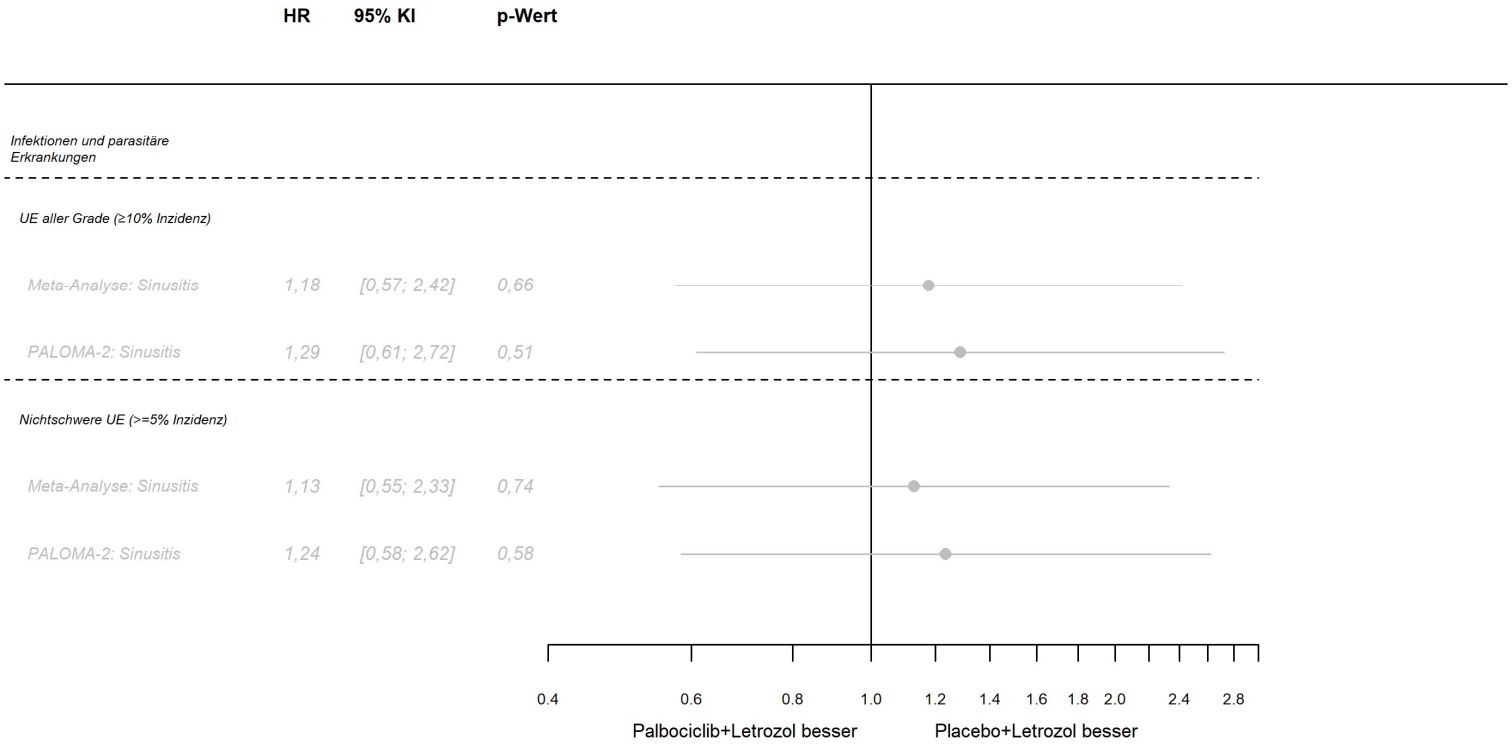


Abbildung 128: Forestplot für PT Sinusitis aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

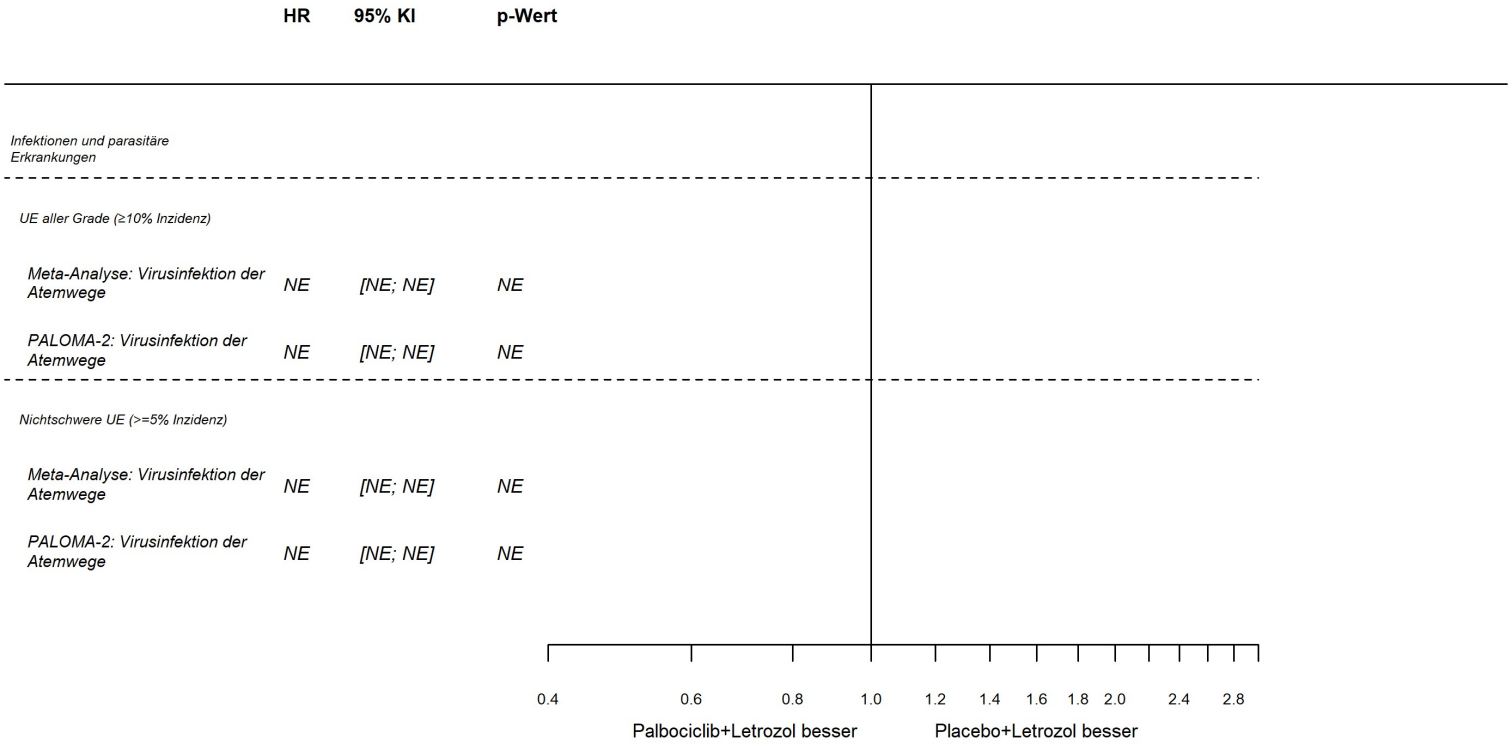


Abbildung 129: Forestplot für PT Virusinfektion der Atemwege aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

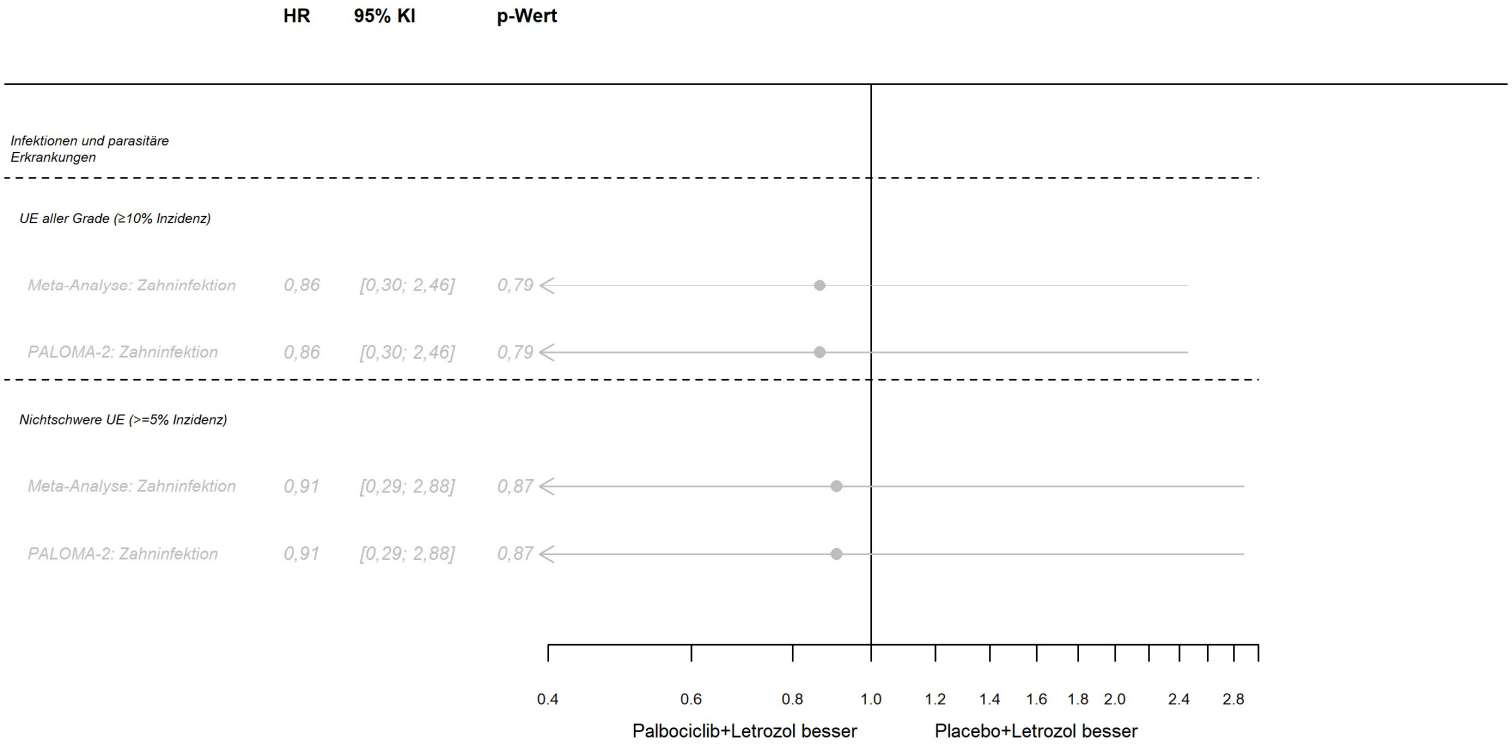


Abbildung 130: Forestplot für PT Zahninfektion aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

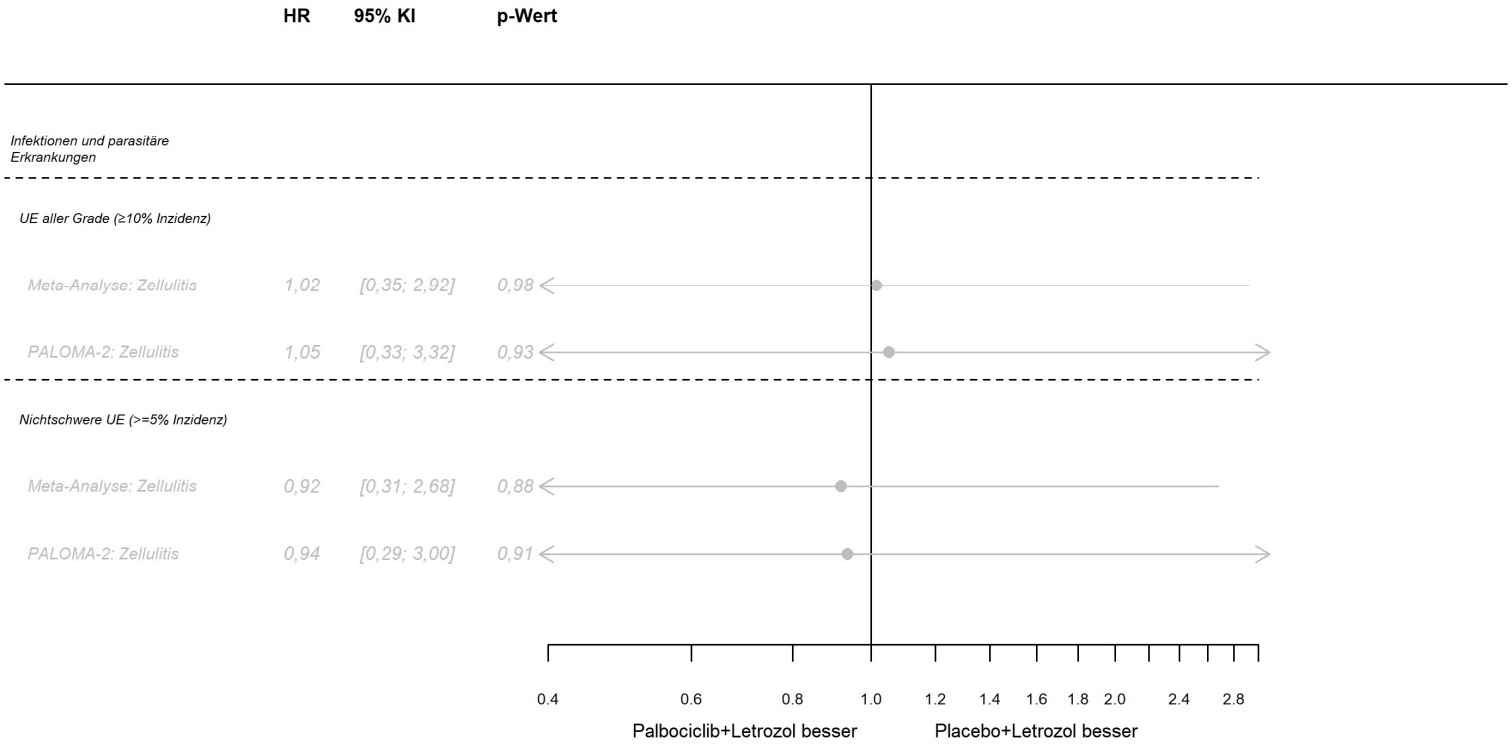


Abbildung 131: Forestplot für PT Zellulitis aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

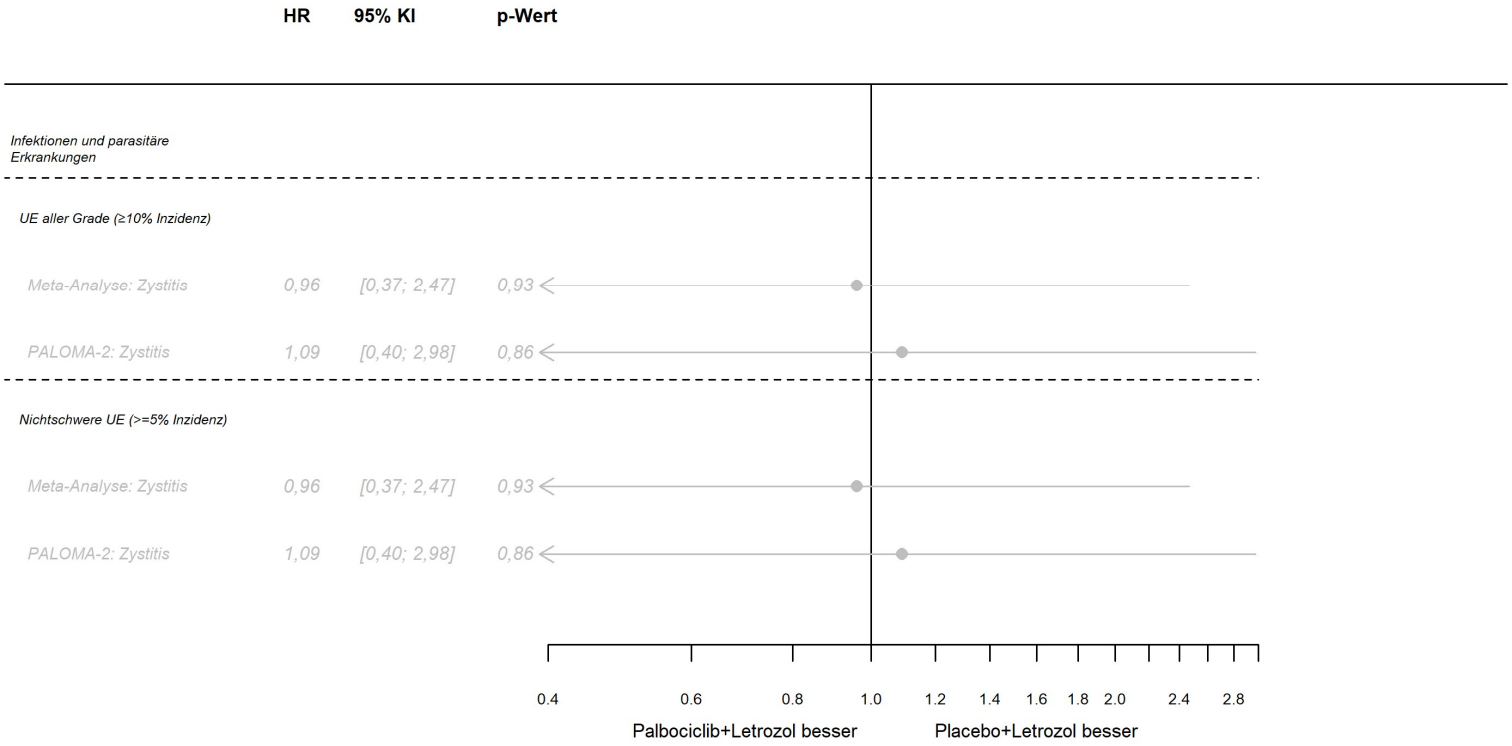


Abbildung 132: Forestplot für PT Zystitis aus SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

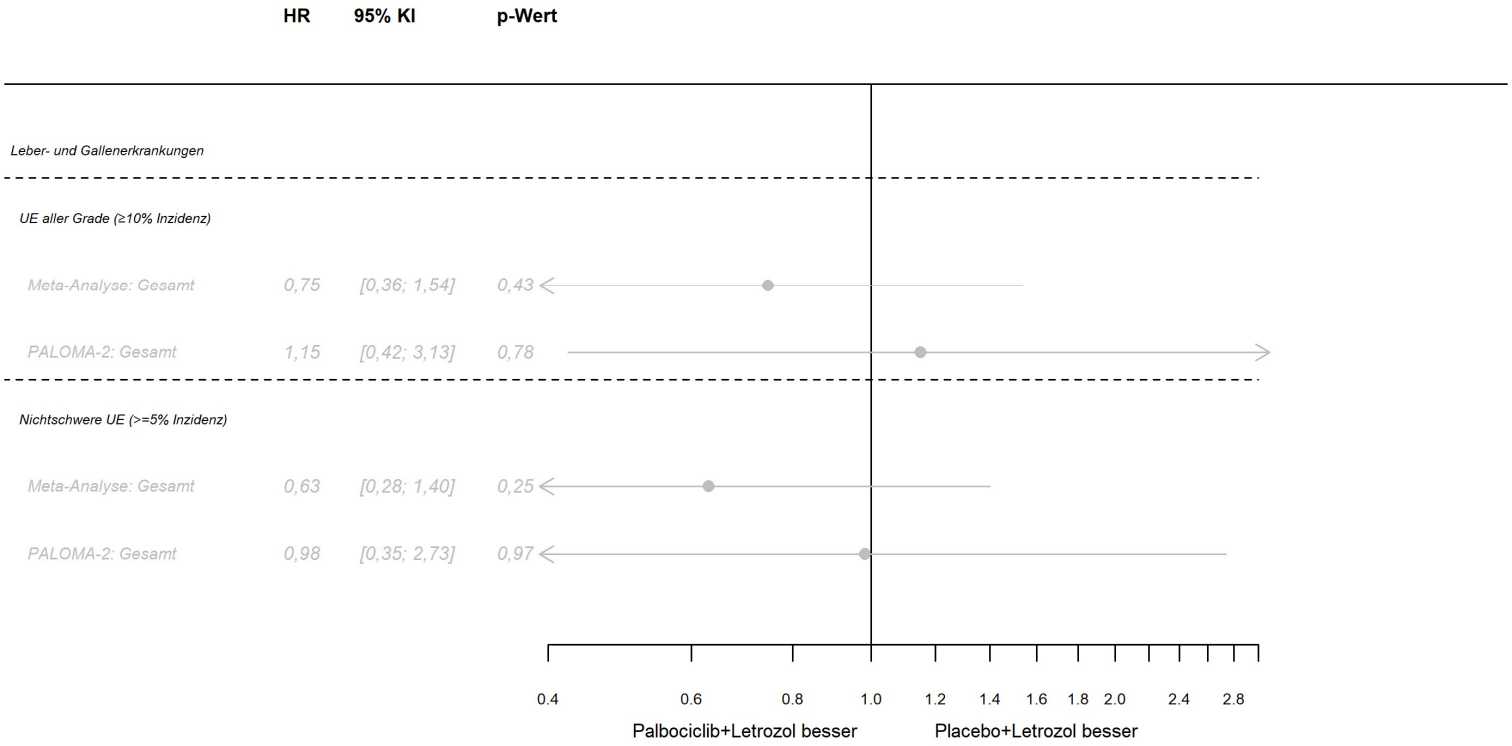


Abbildung 133: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

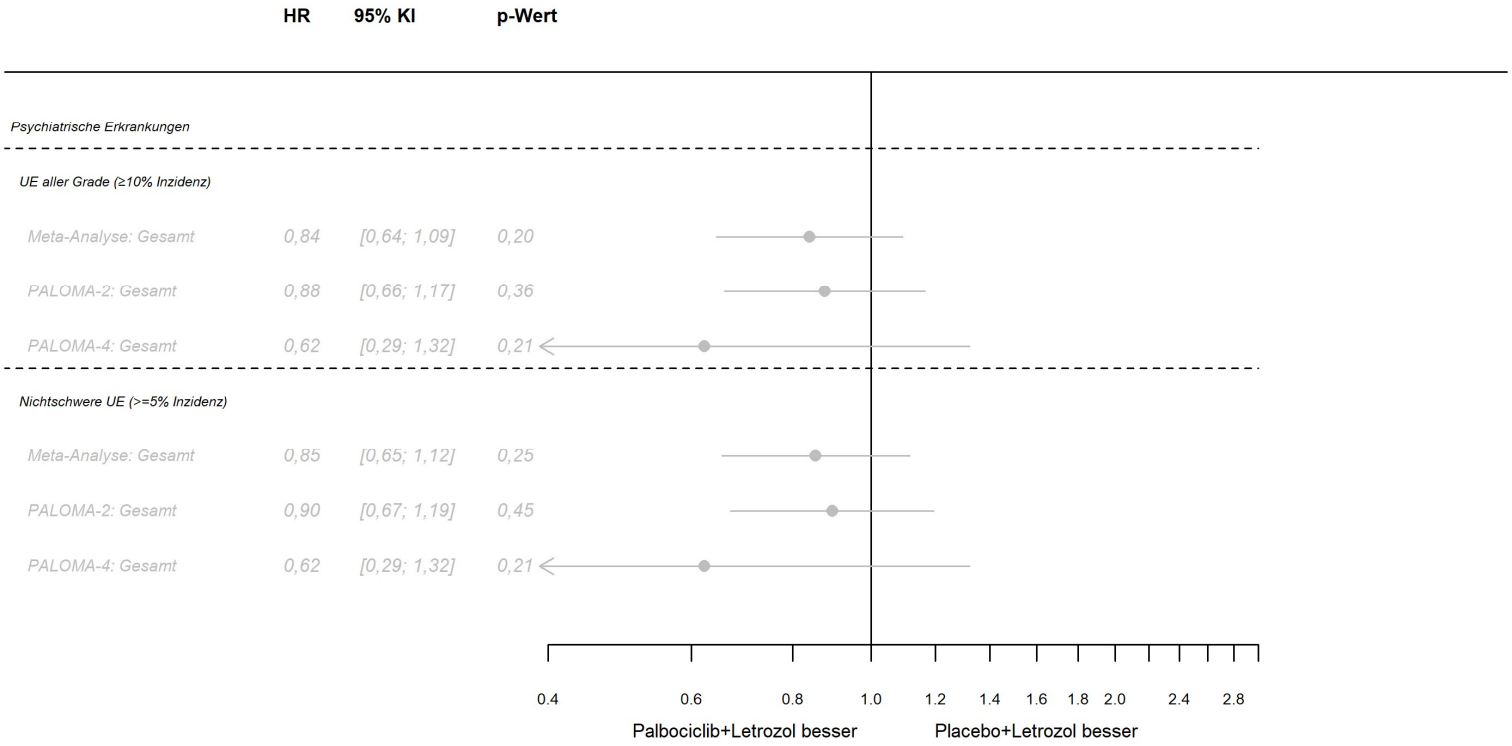


Abbildung 134: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

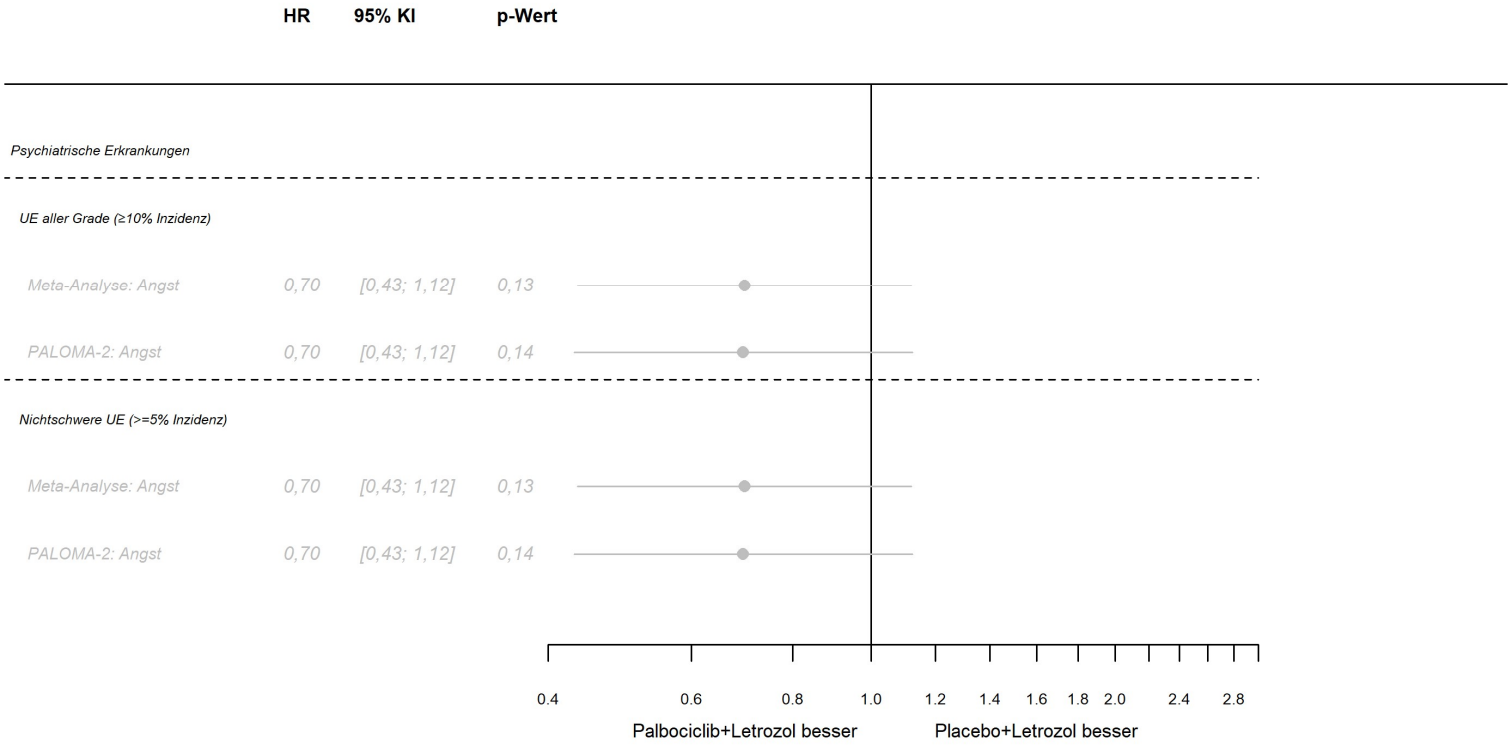


Abbildung 135: Forestplot für PT Angst aus SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

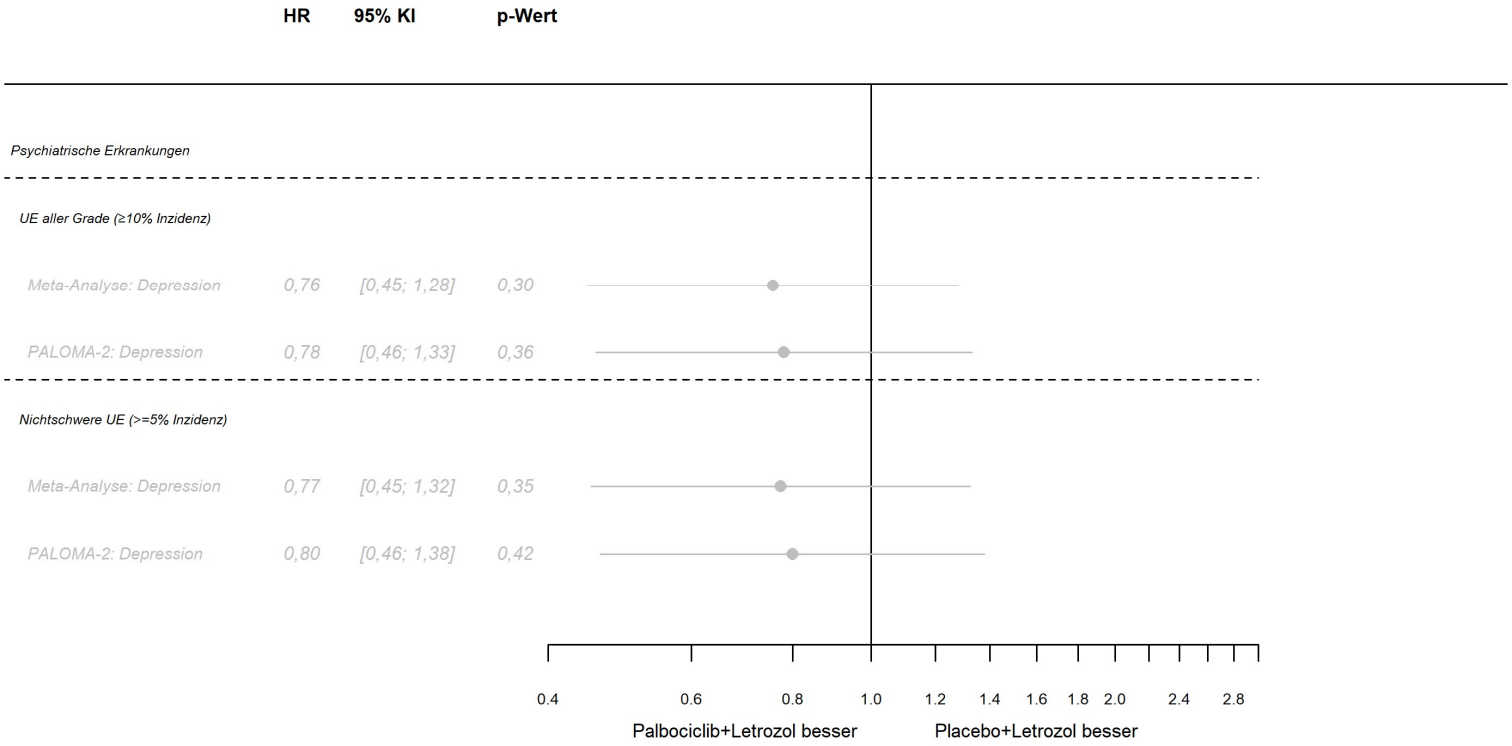


Abbildung 136: Forestplot für PT Depression aus SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

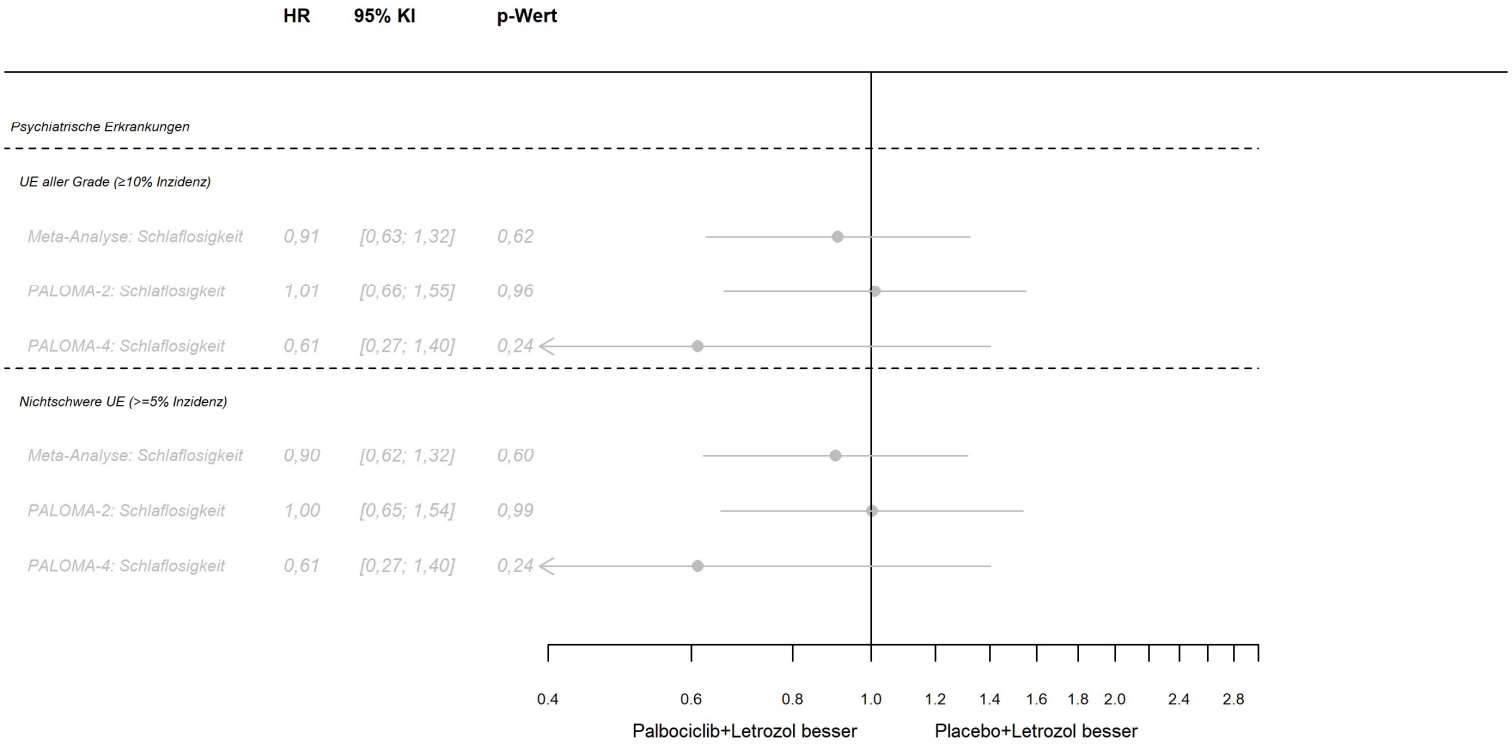


Abbildung 137: Forestplot für PT Schlaflosigkeit aus SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

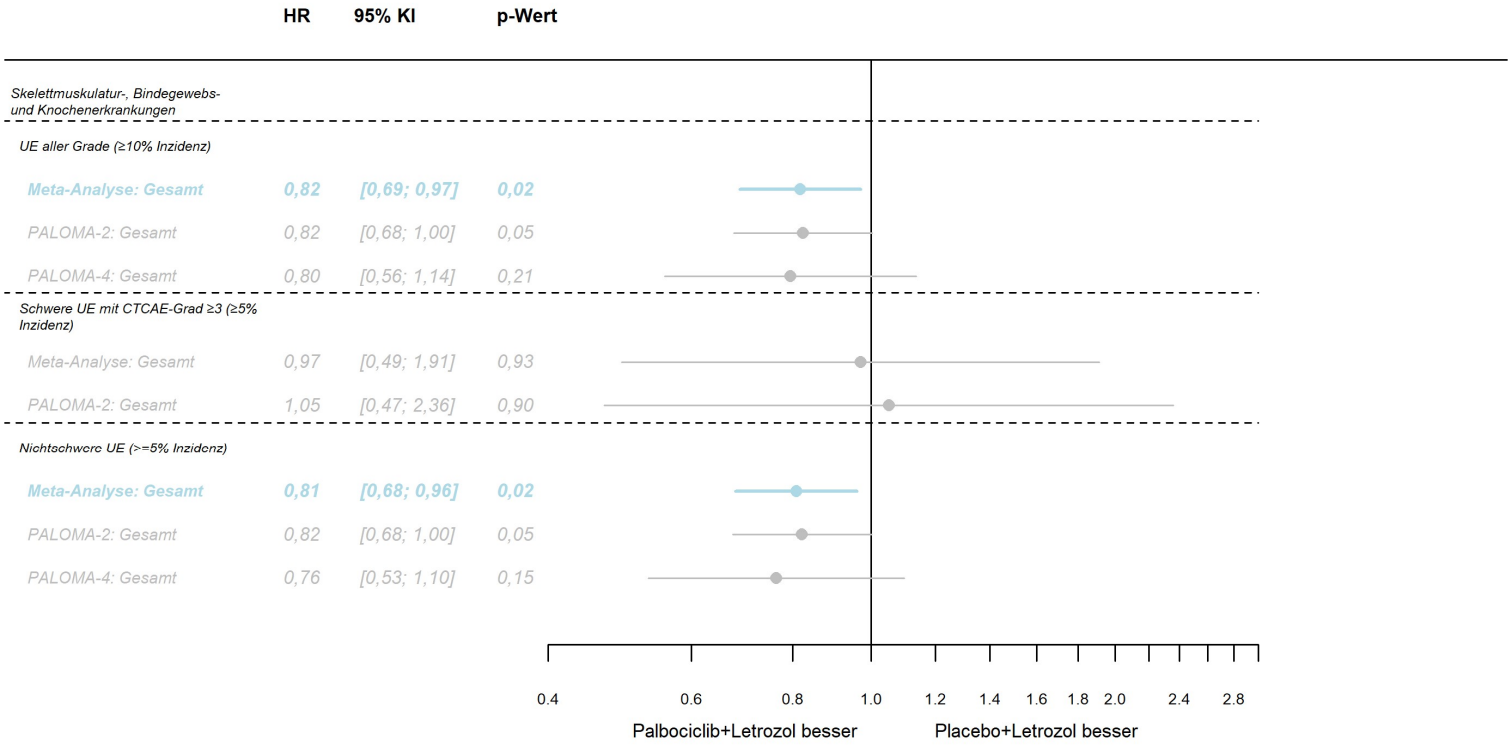


Abbildung 138: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

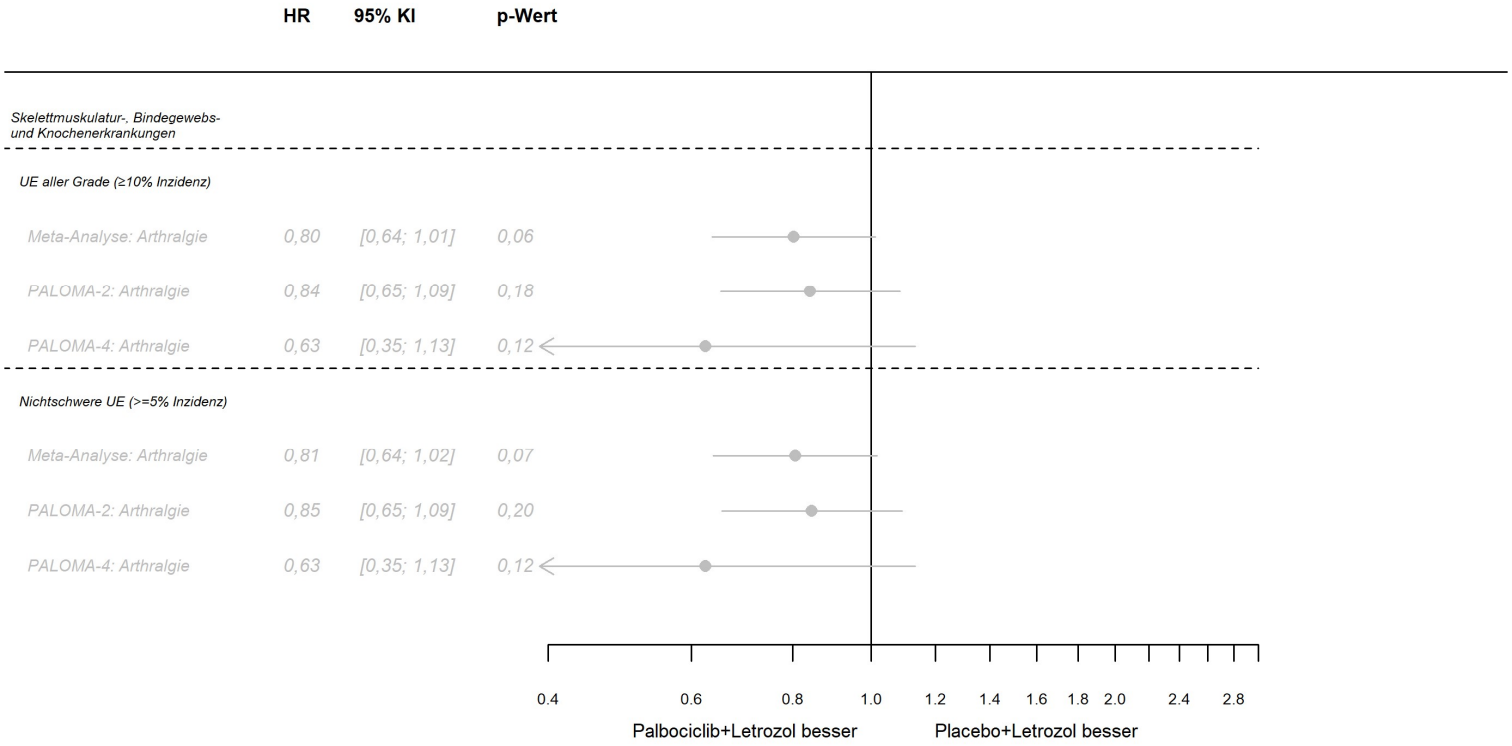


Abbildung 139: Forestplot für PT Arthralgie aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

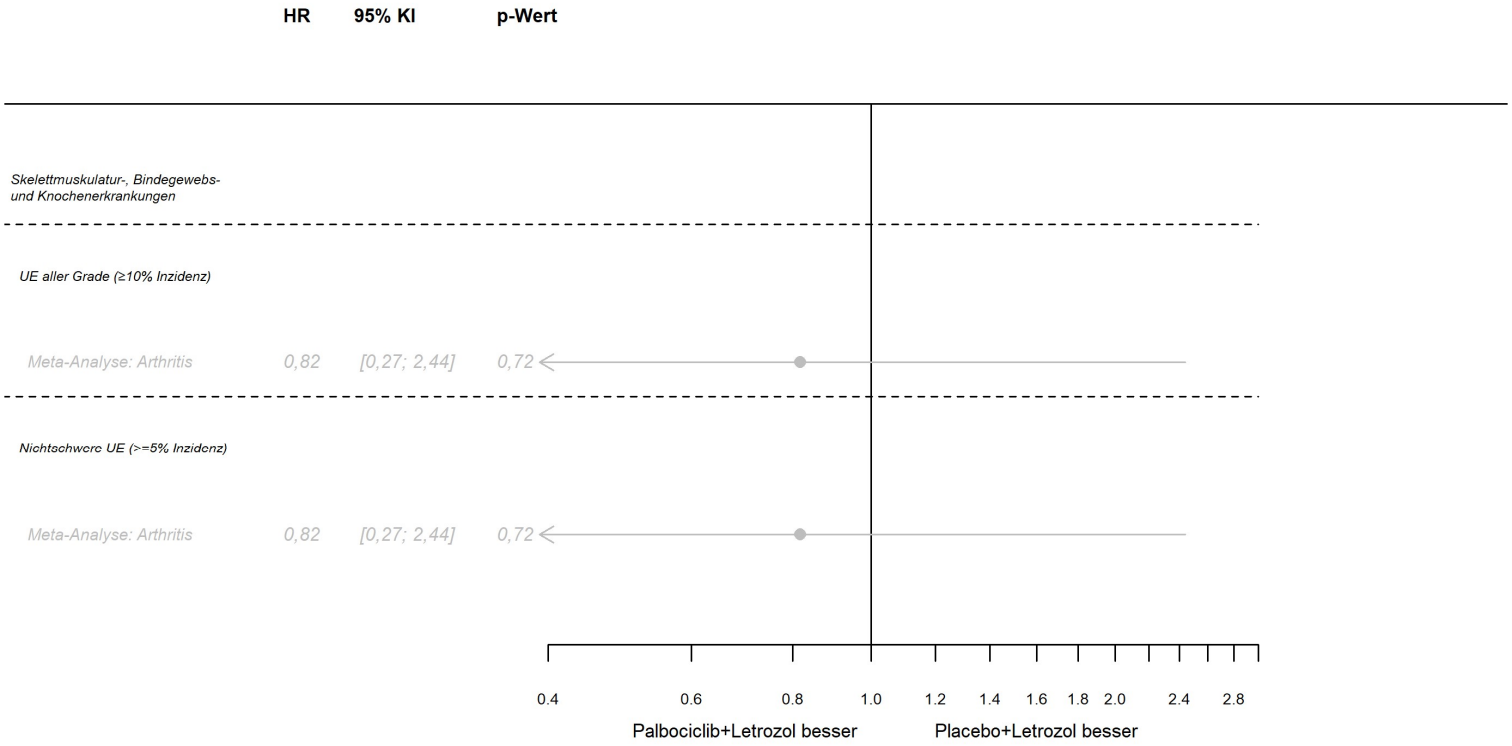


Abbildung 140: Forestplot für PT Arthritis aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

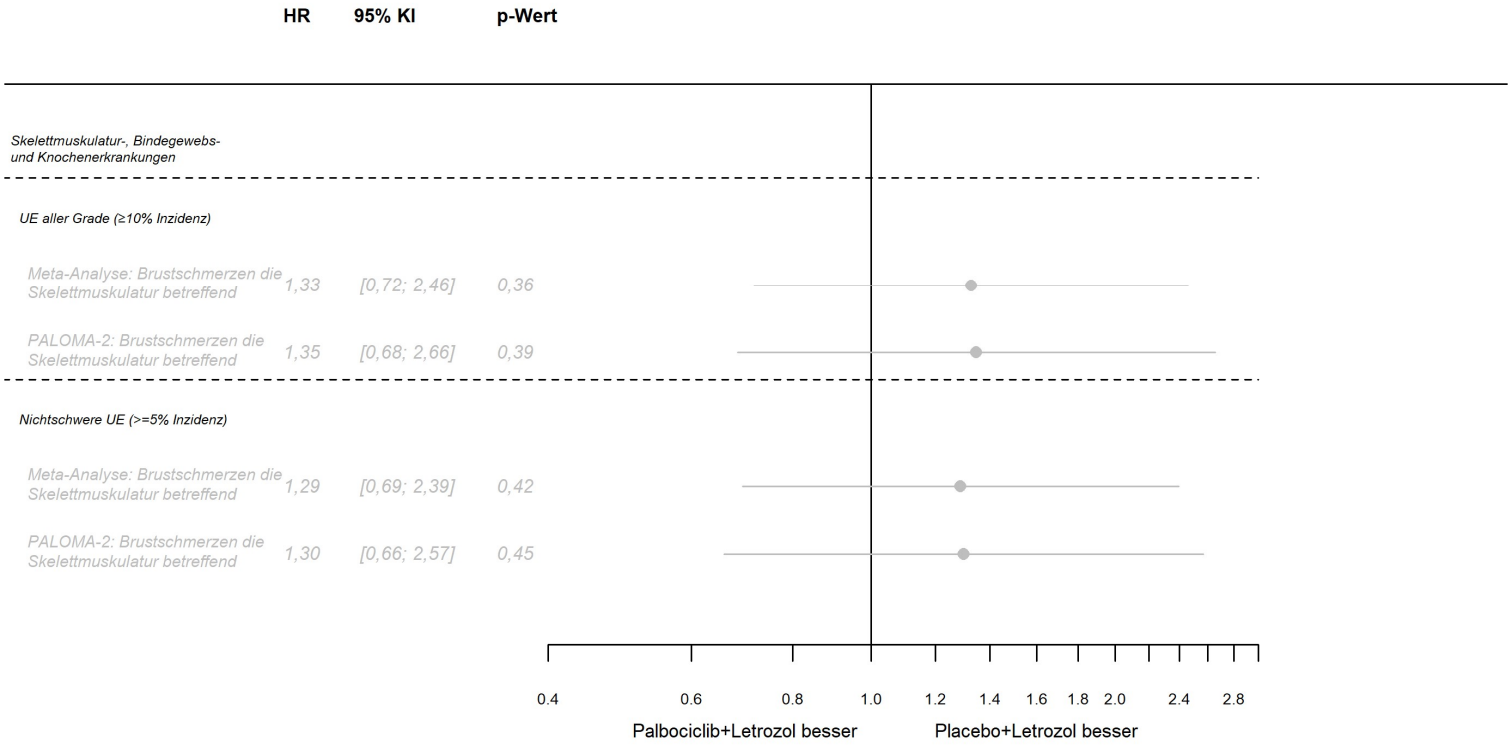


Abbildung 141: Forestplot für PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

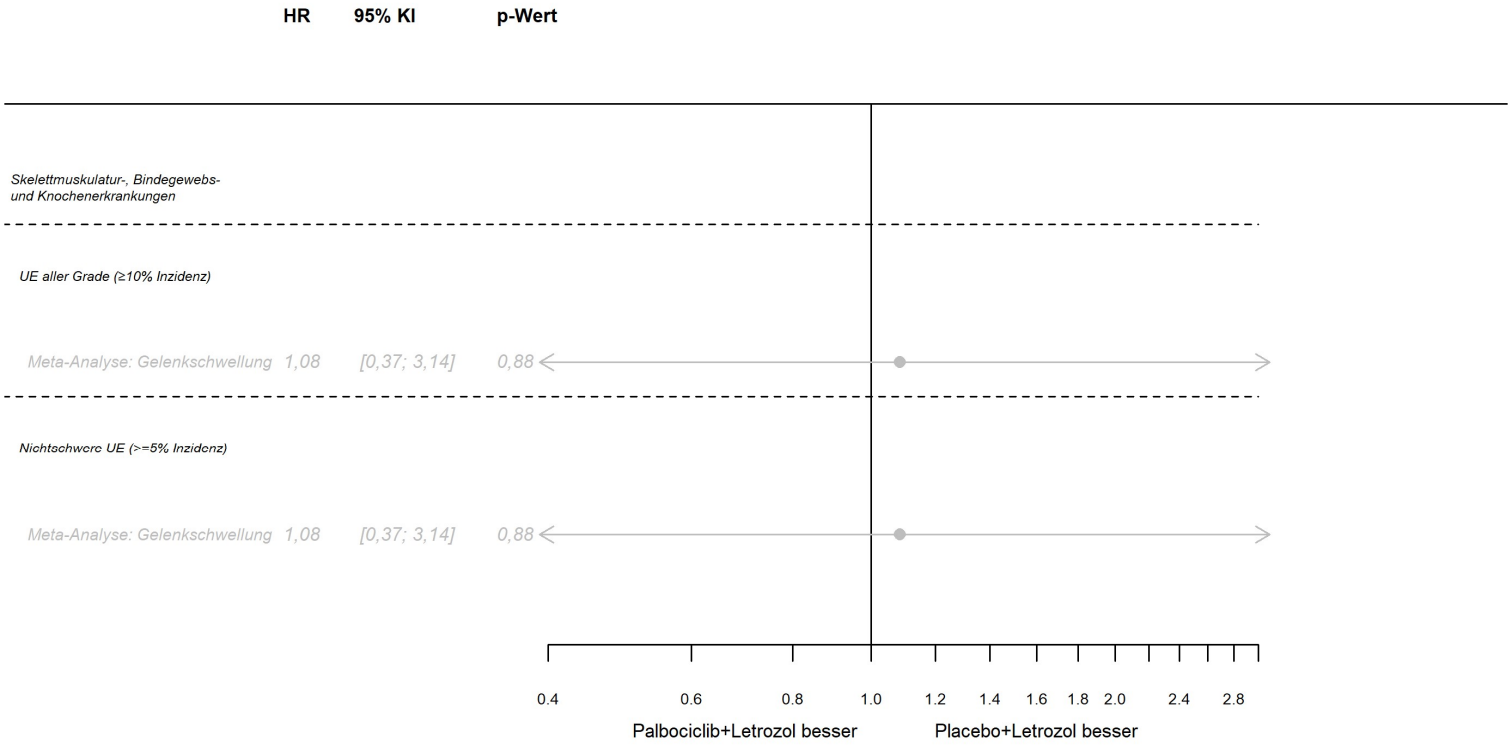


Abbildung 142: Forestplot für PT Gelenkschwellung aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

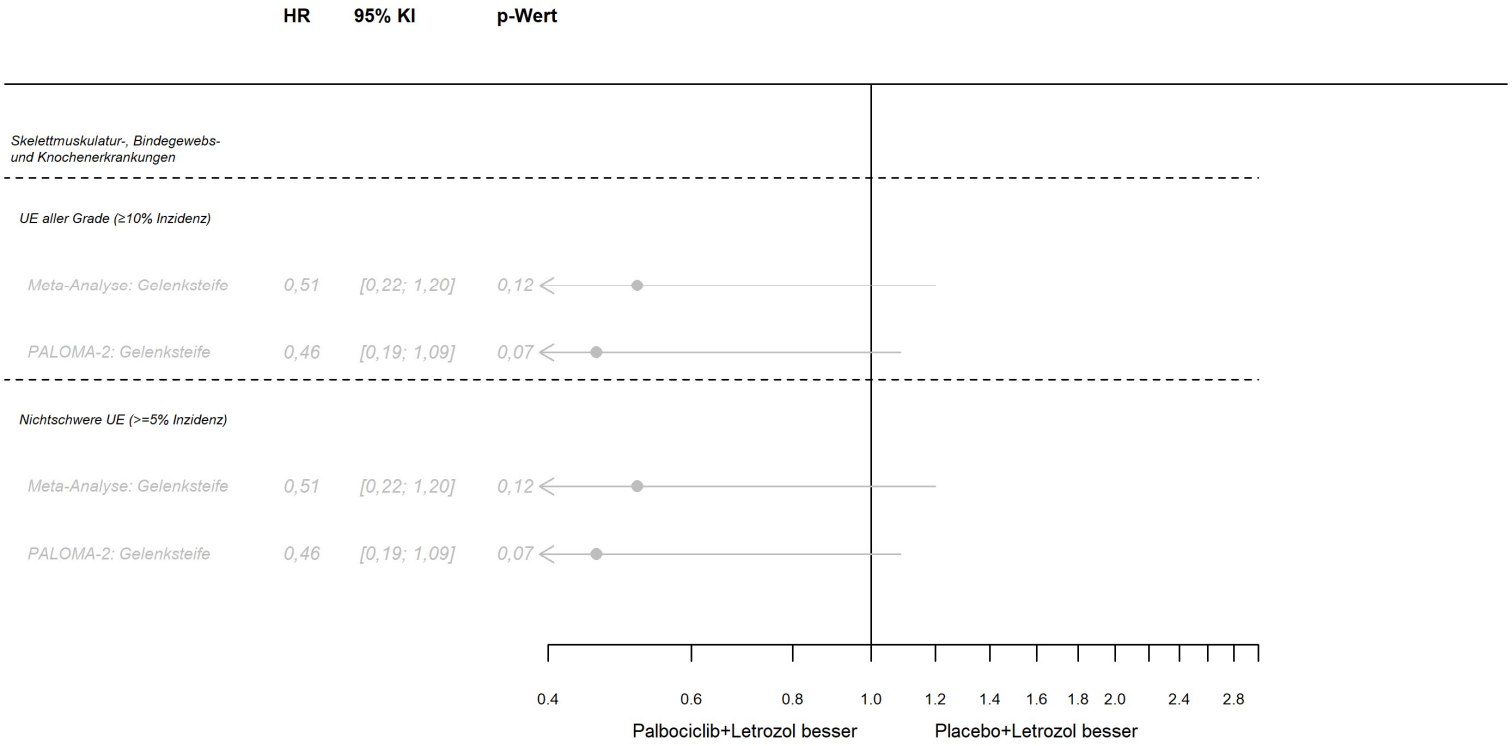


Abbildung 143: Forestplot für PT Gelenksteife aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

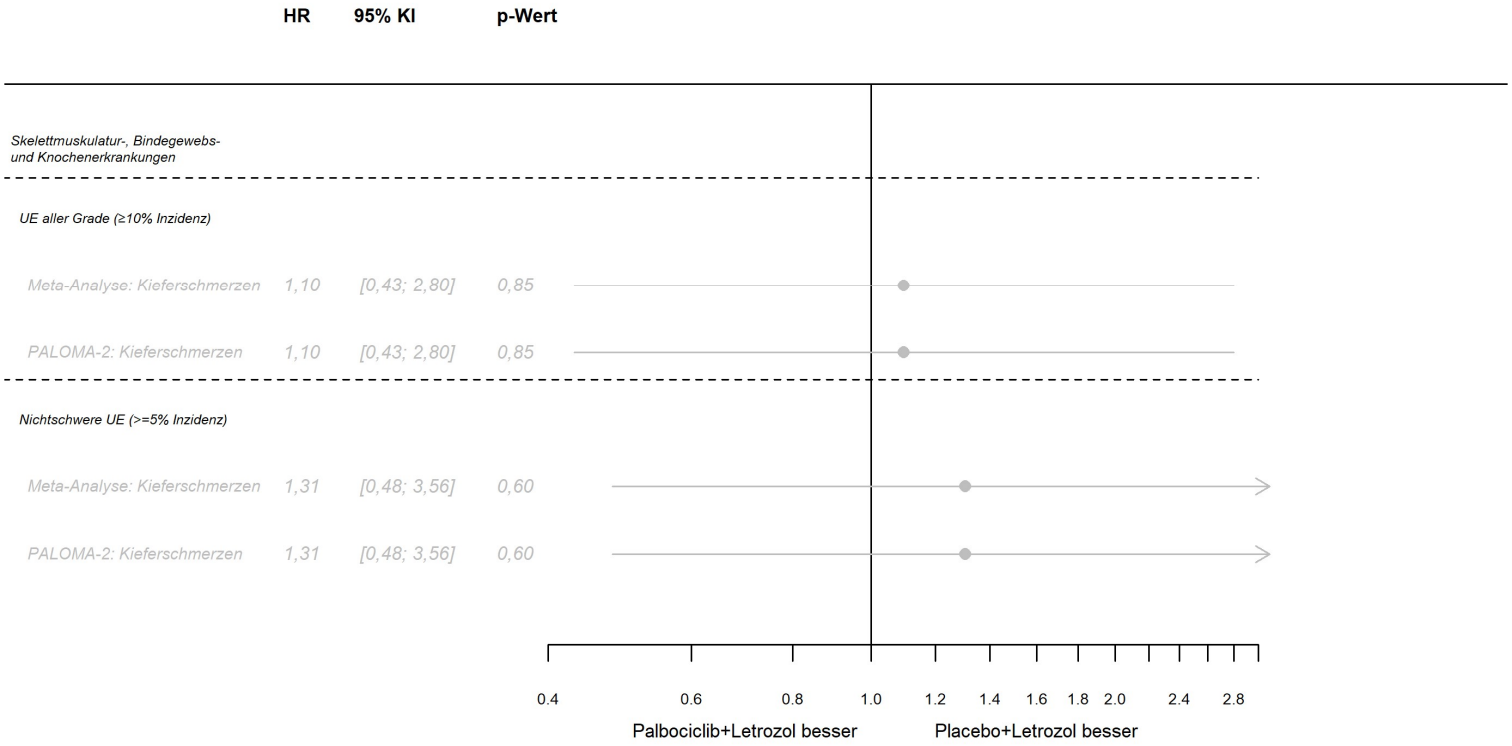


Abbildung 144: Forestplot für PT Kieferschmerzen aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

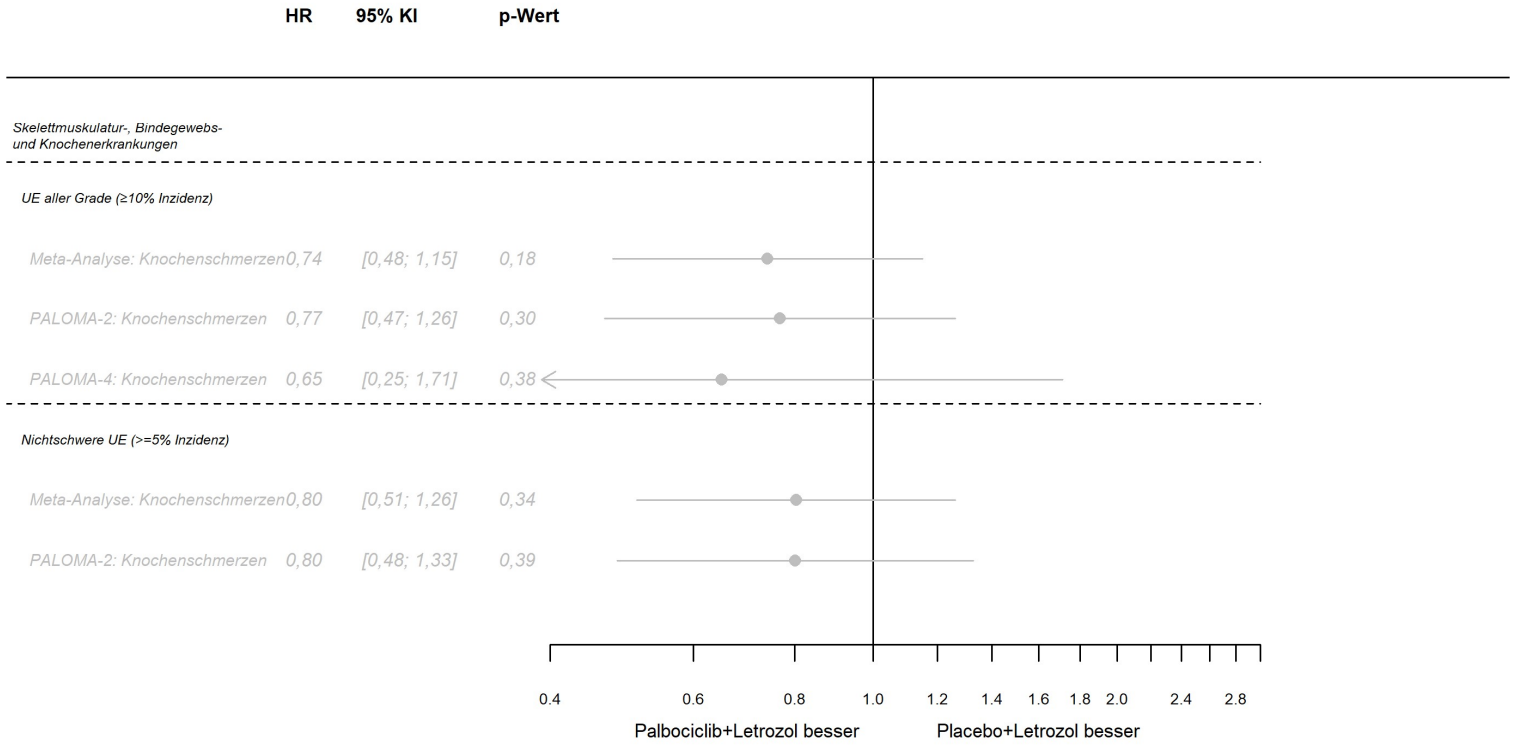


Abbildung 145: Forestplot für PT Knochenschmerzen aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

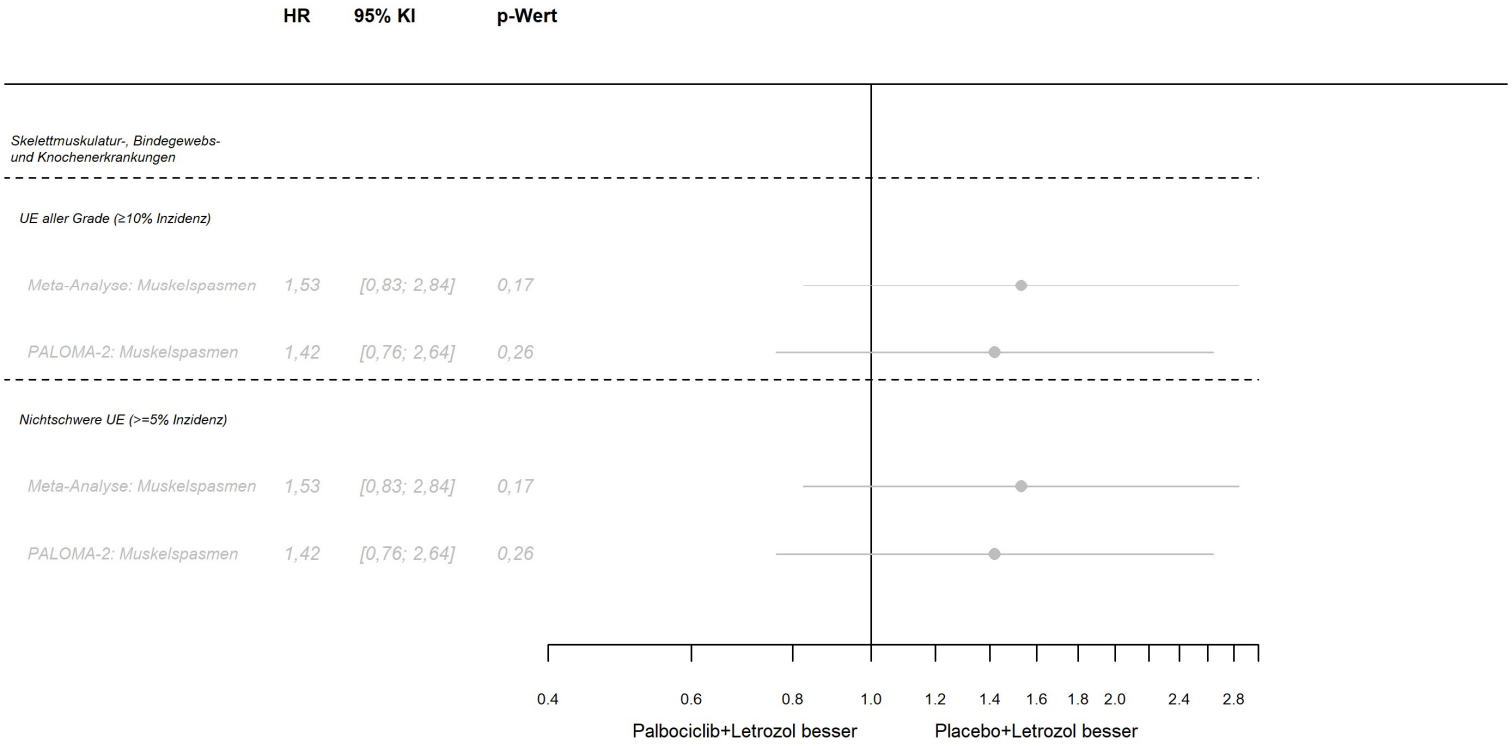


Abbildung 146: Forestplot für PT Muskelspasmen aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

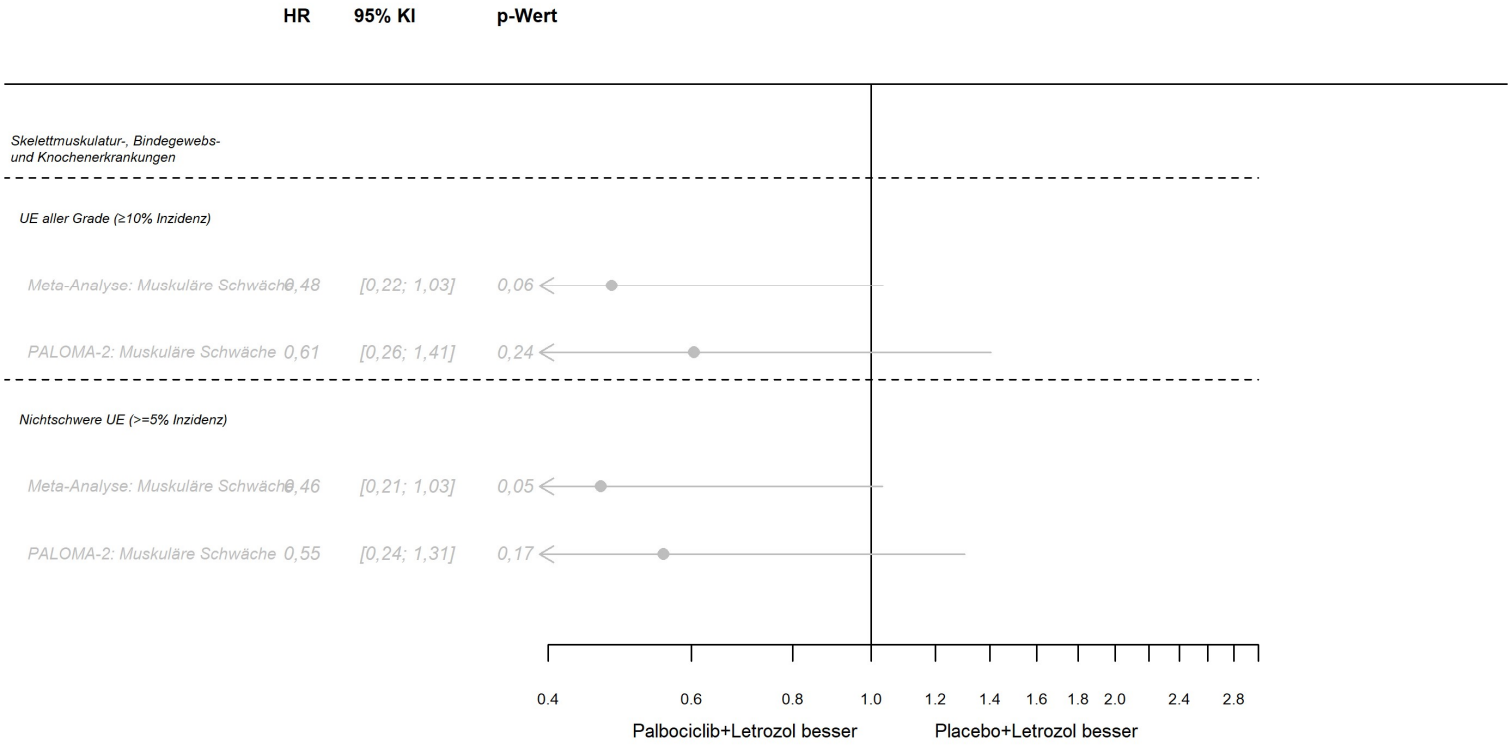


Abbildung 147: Forestplot für PT Muskuläre Schwäche aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

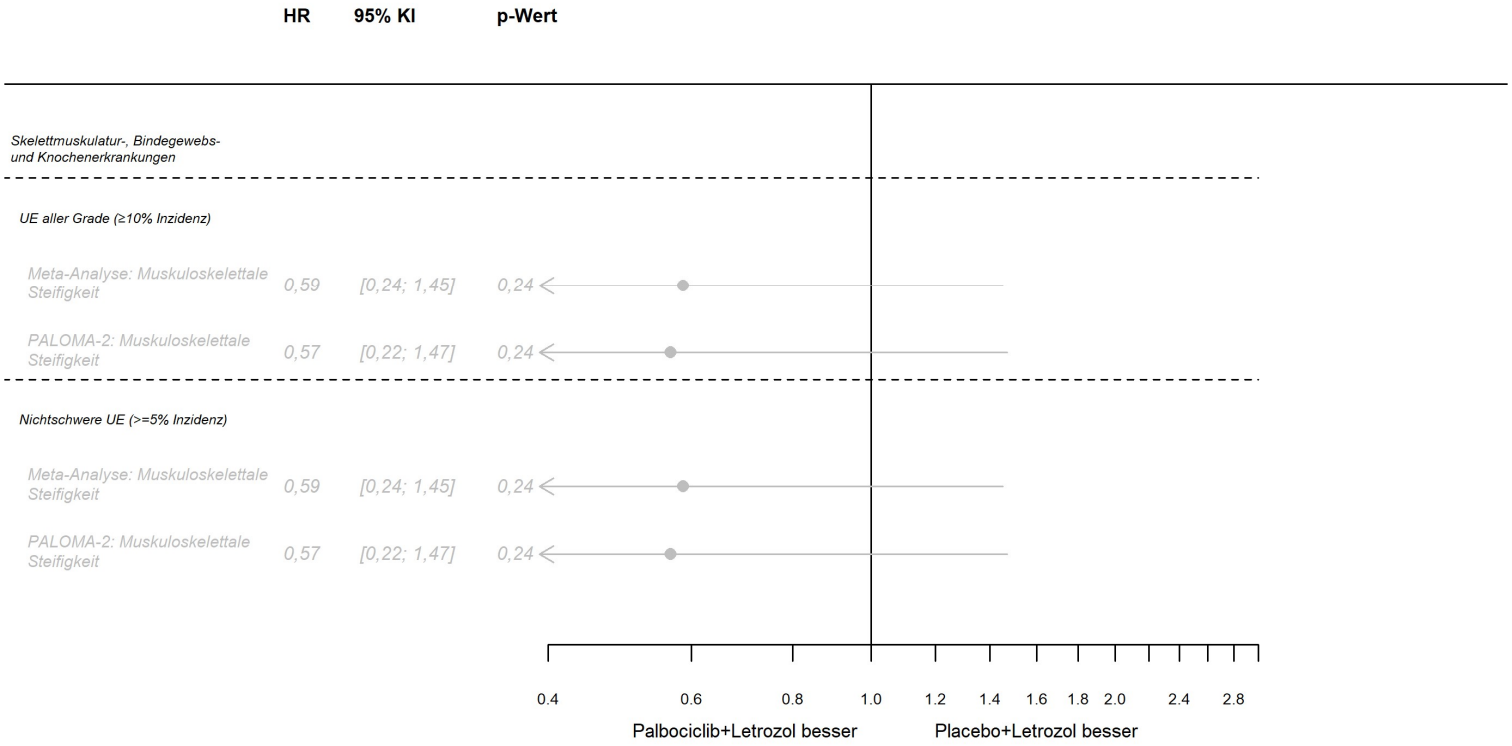


Abbildung 148: Forestplot für PT Muskuloskelettale Steifigkeit aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

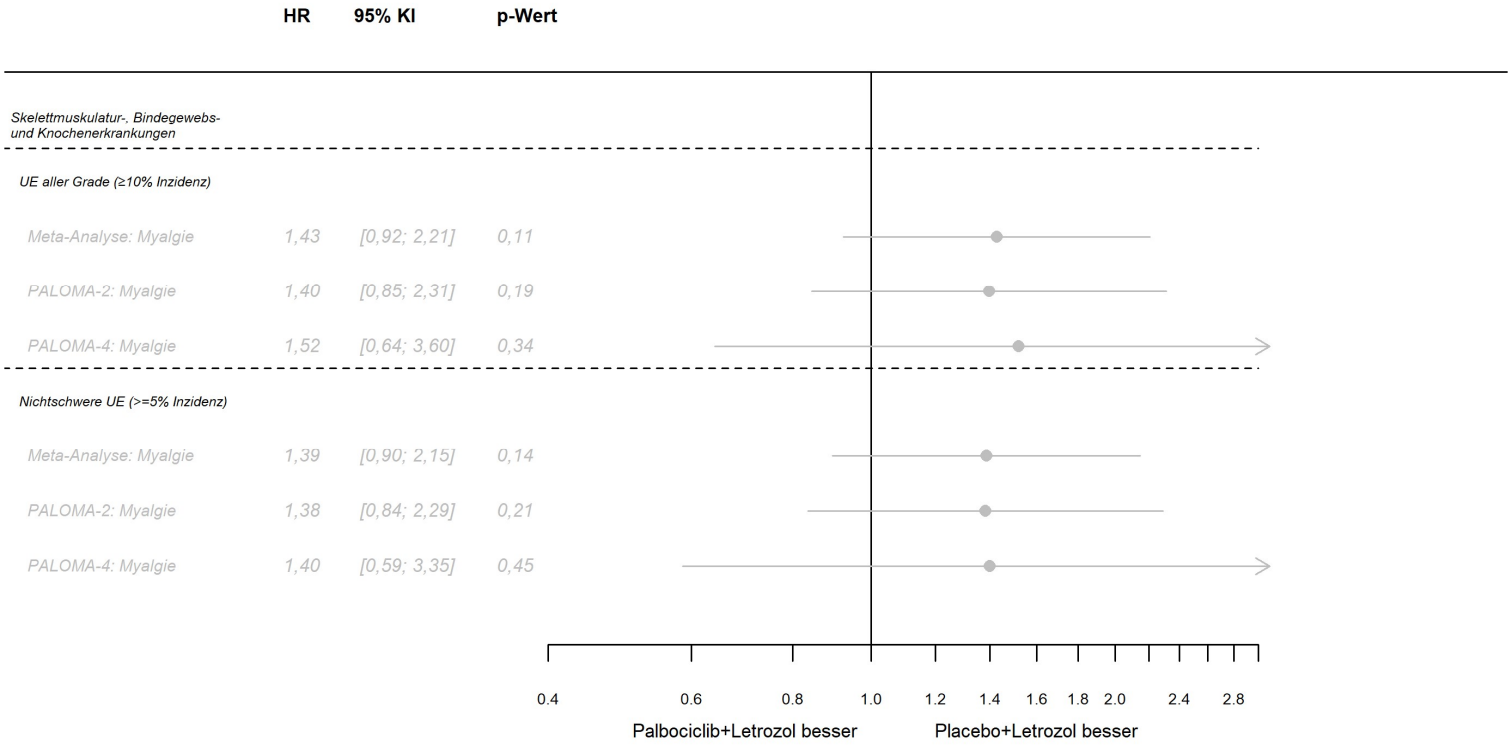


Abbildung 149: Forestplot für PT Myalgie aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

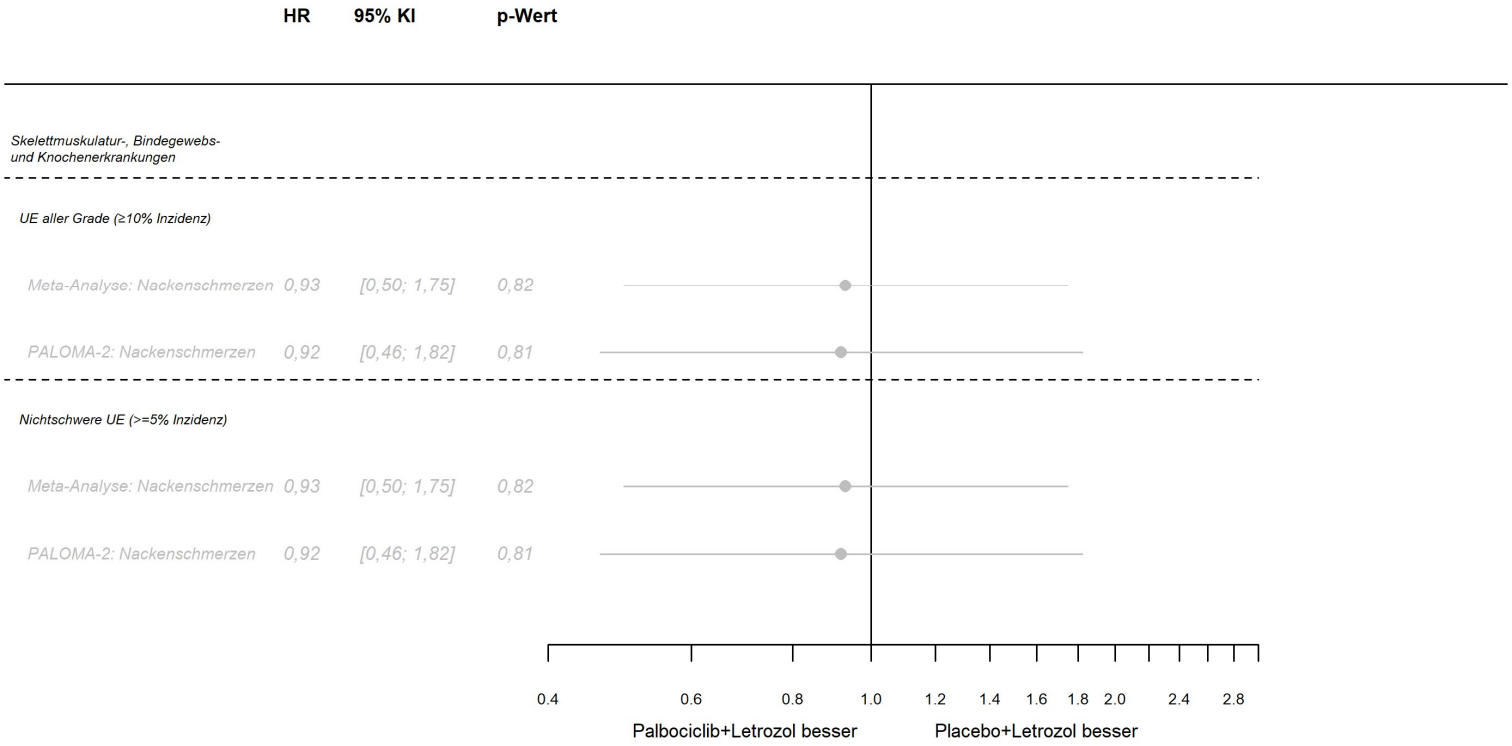


Abbildung 150: Forestplot für PT Nackenschmerzen aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

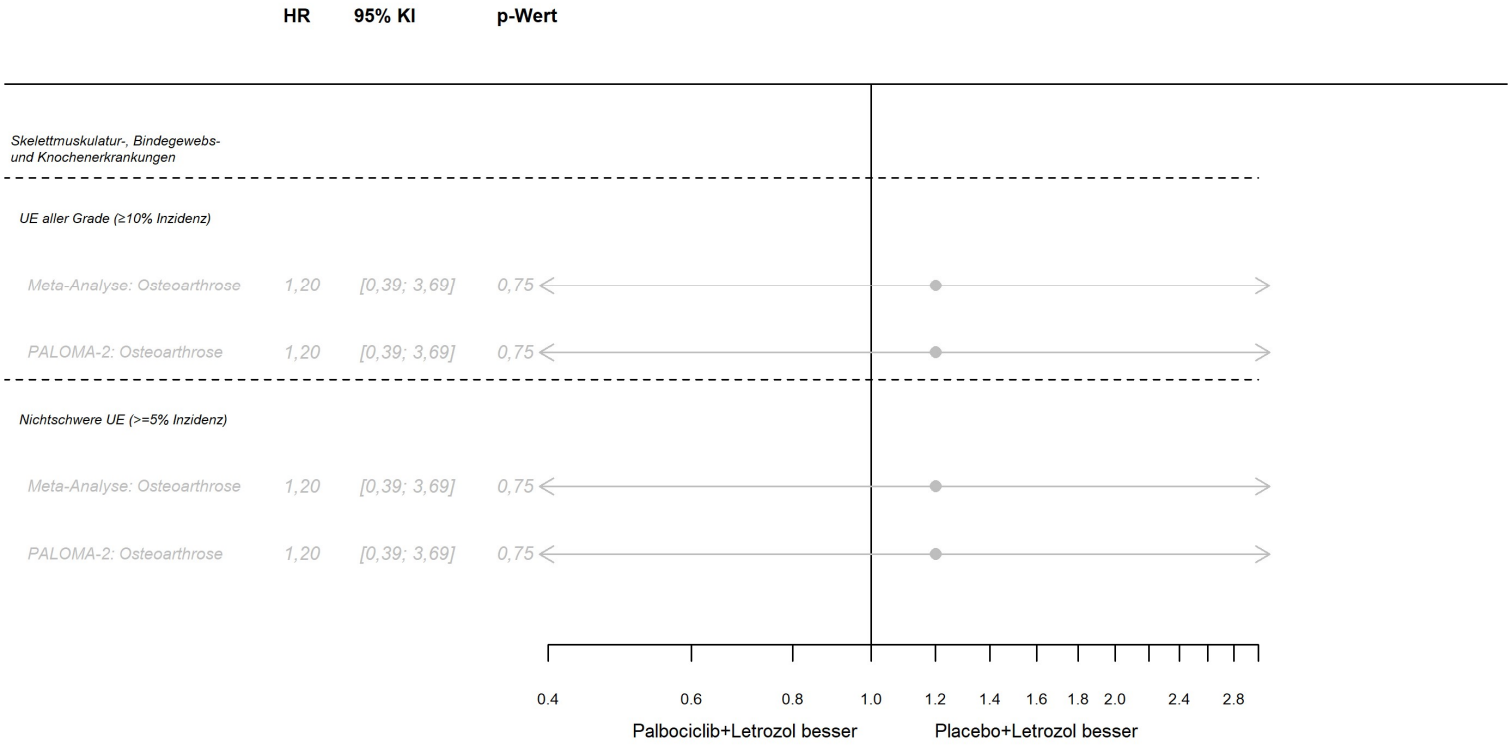


Abbildung 151: Forestplot für PT Osteoarthrose aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

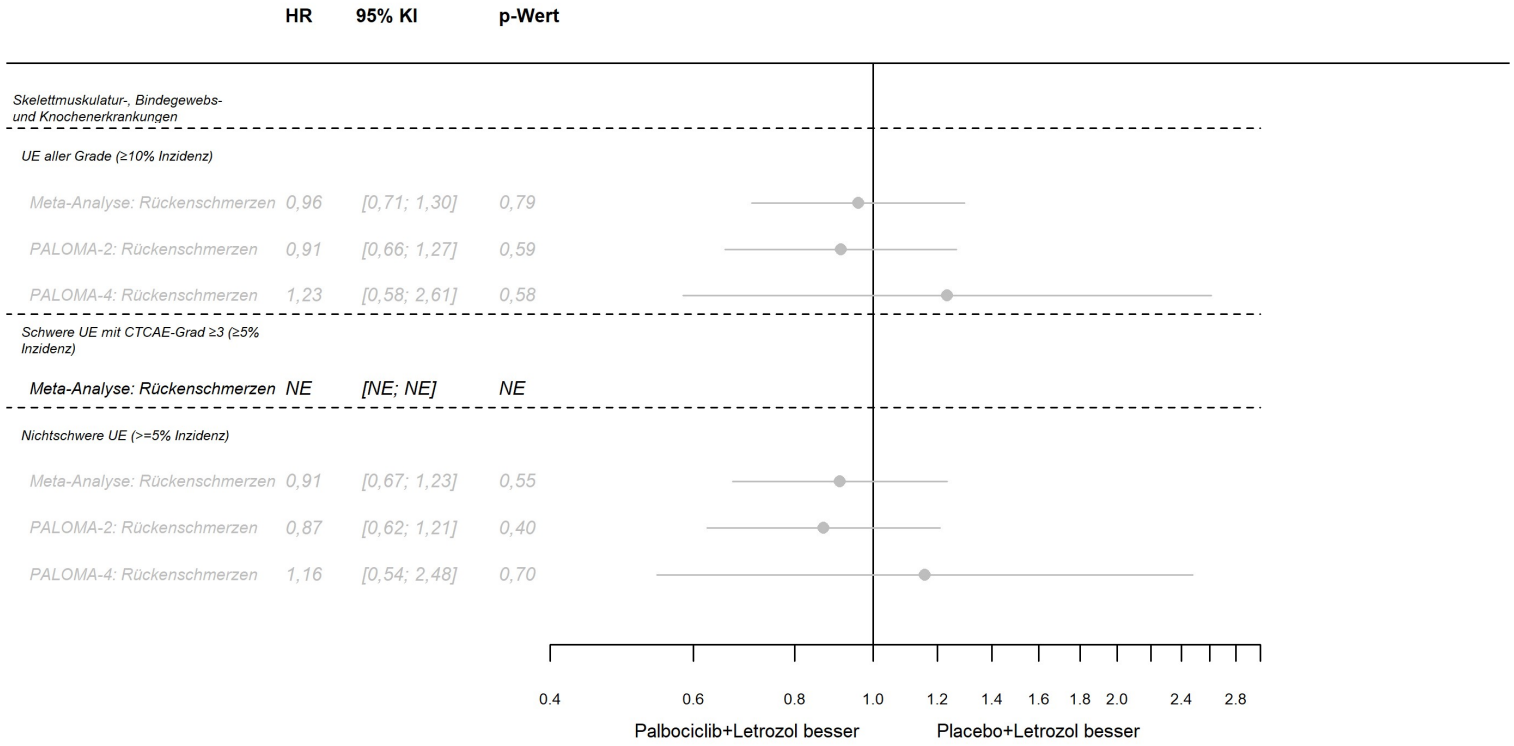


Abbildung 152: Forestplot für PT Rückenschmerzen aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

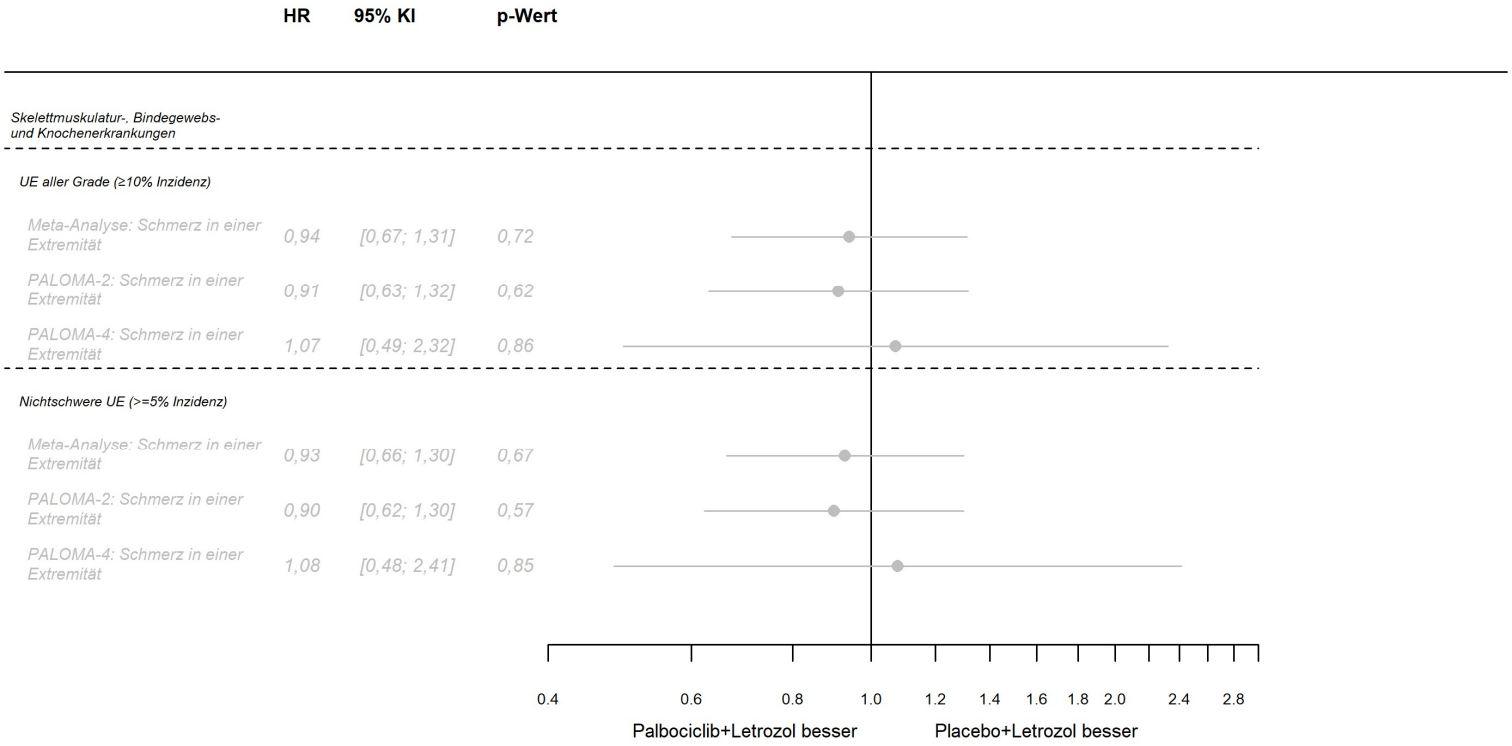


Abbildung 153: Forestplot für PT Schmerz in einer Extremität aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

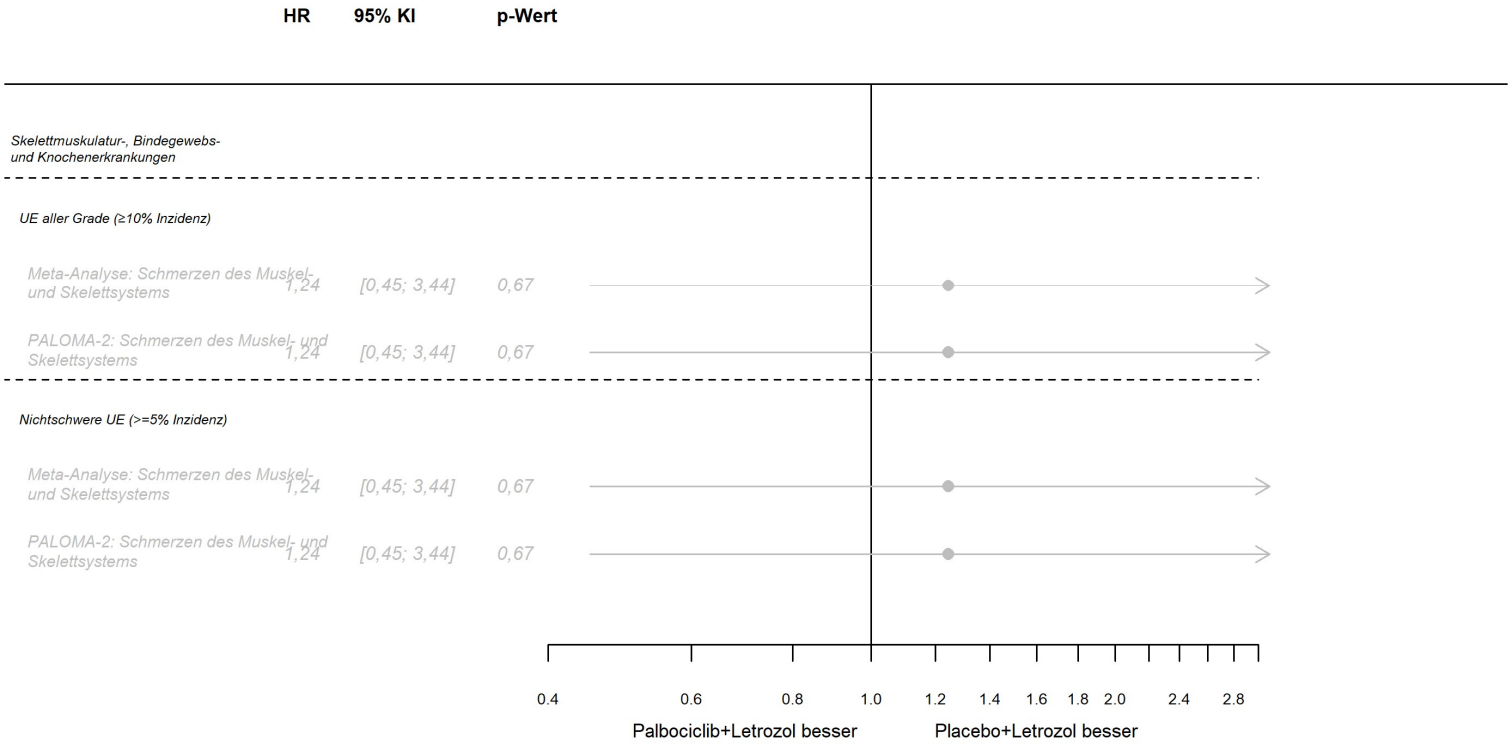


Abbildung 154: Forestplot für PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems aus SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

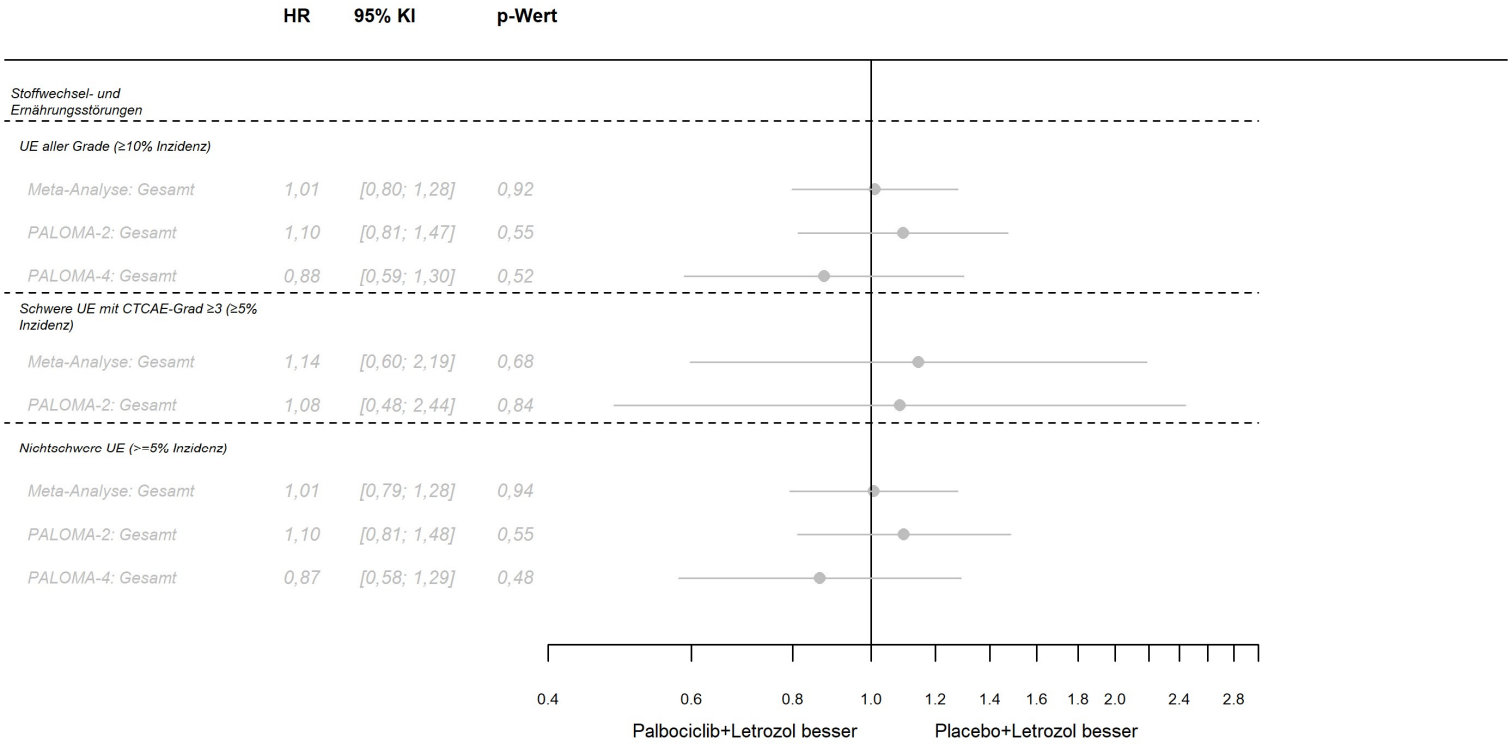


Abbildung 155: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

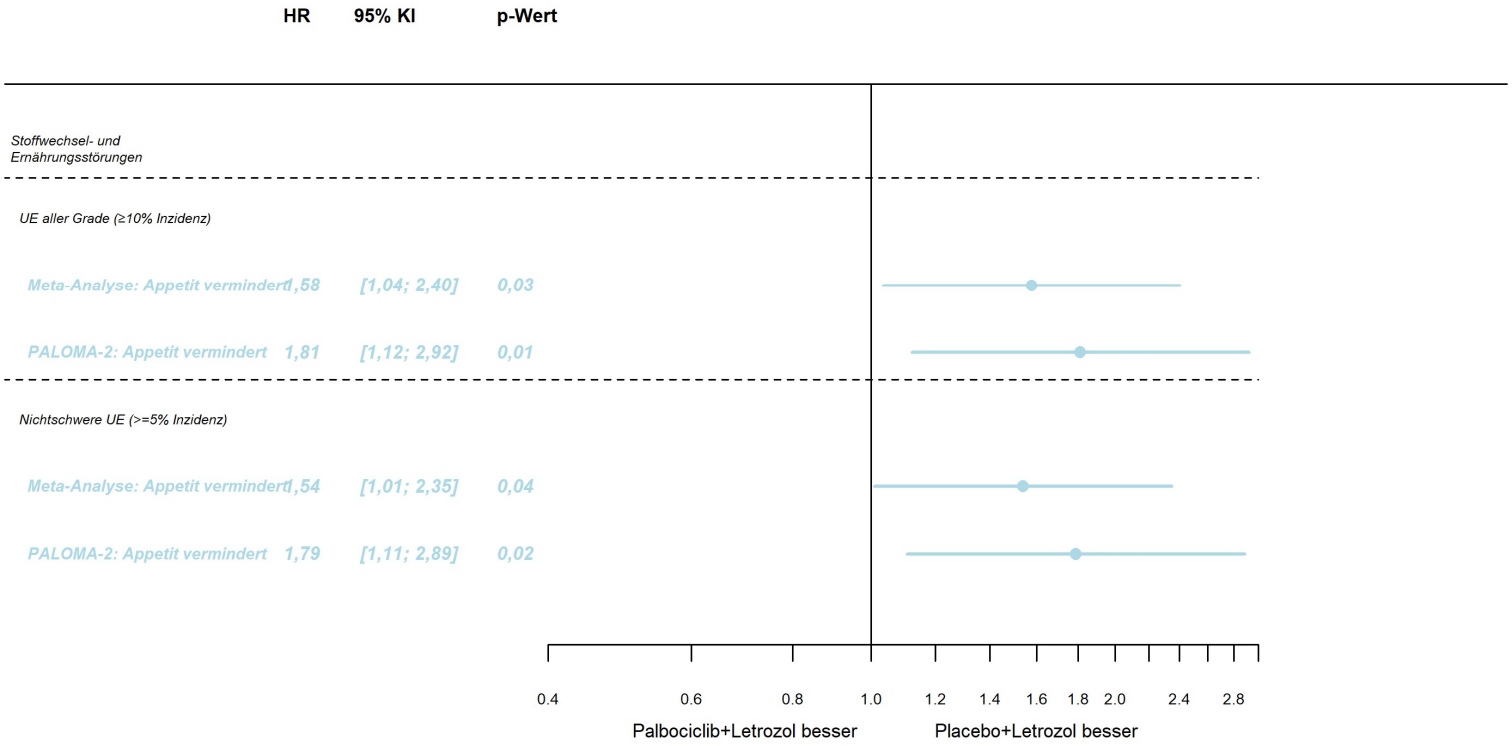


Abbildung 156: Forestplot für PT Appetit vermindert aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

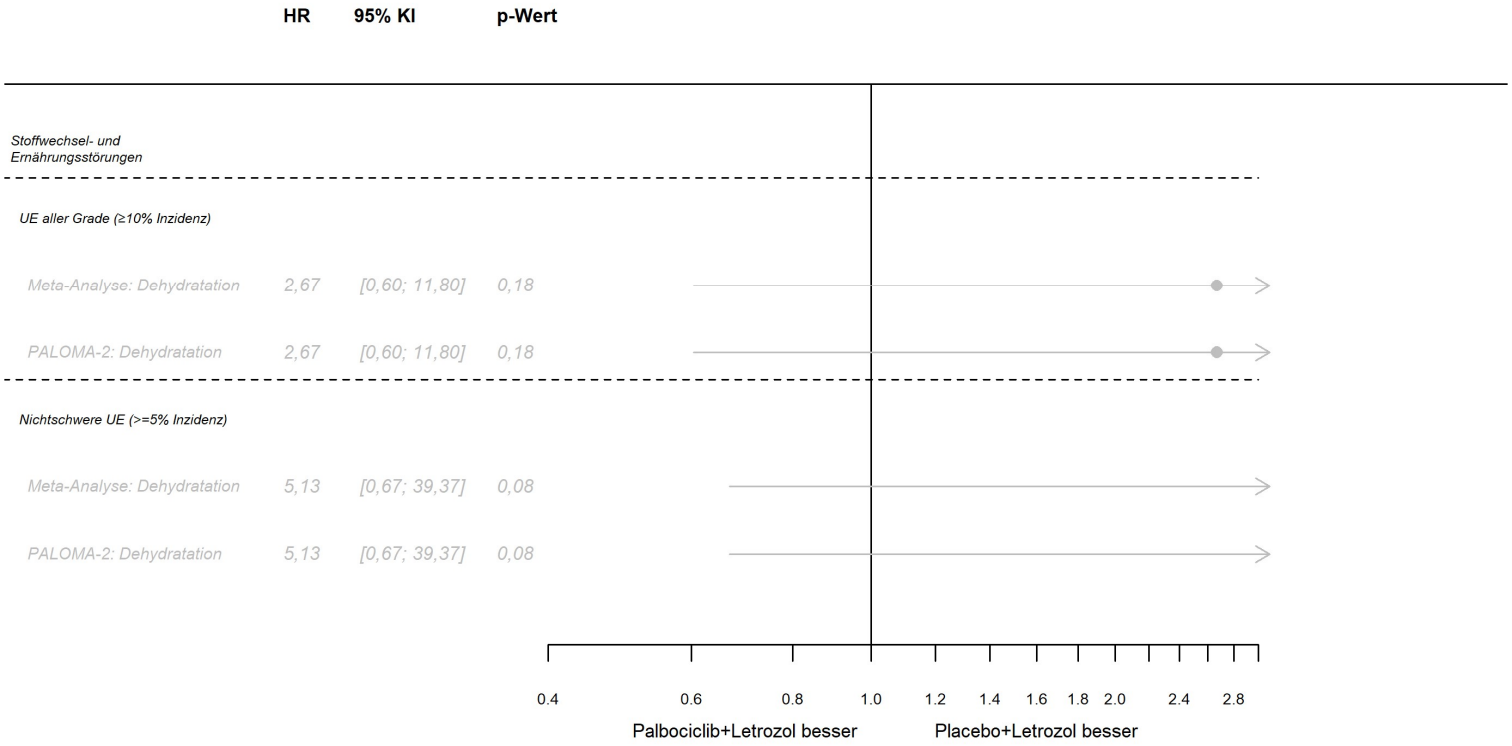


Abbildung 157: Forestplot für PT Dehydratation aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

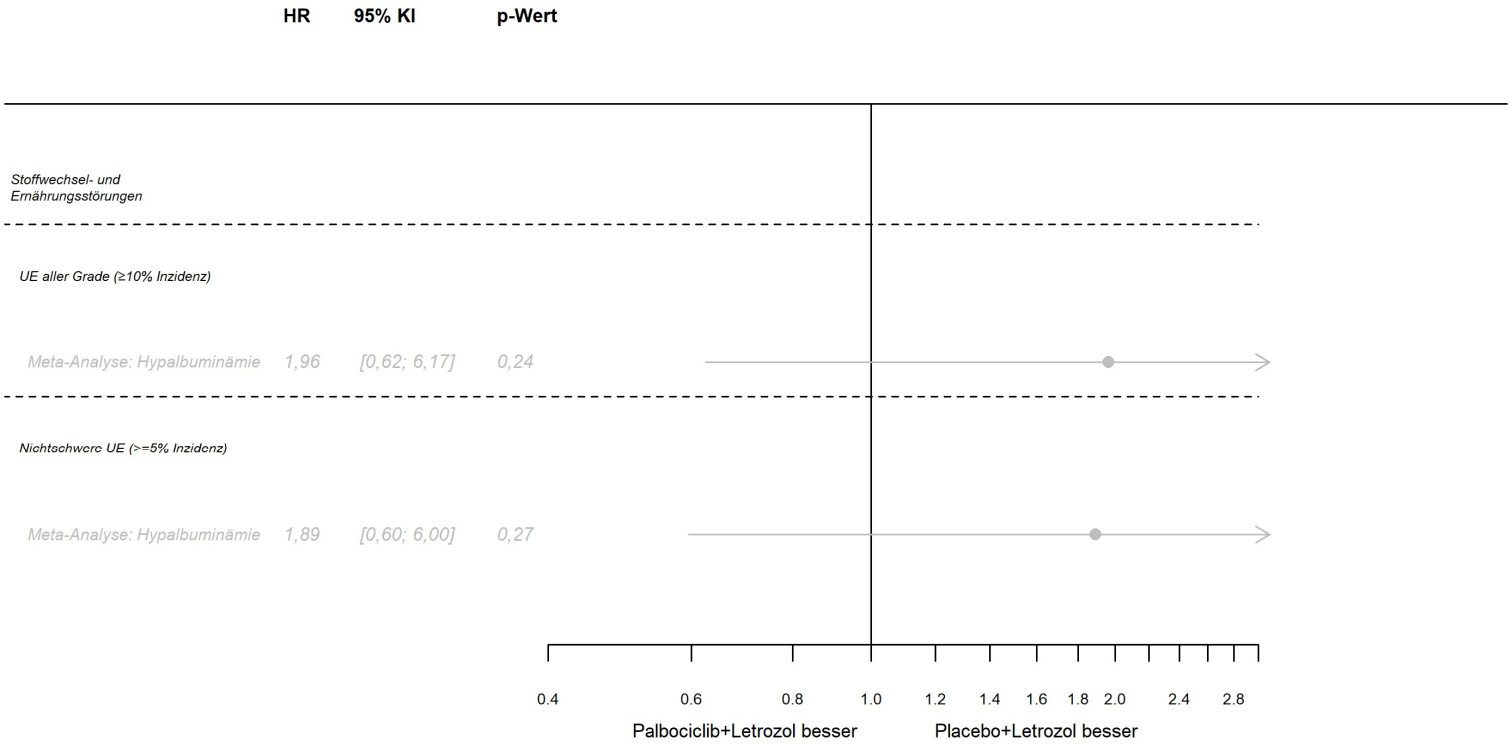


Abbildung 158: Forestplot für PT Hypalbuminämie aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

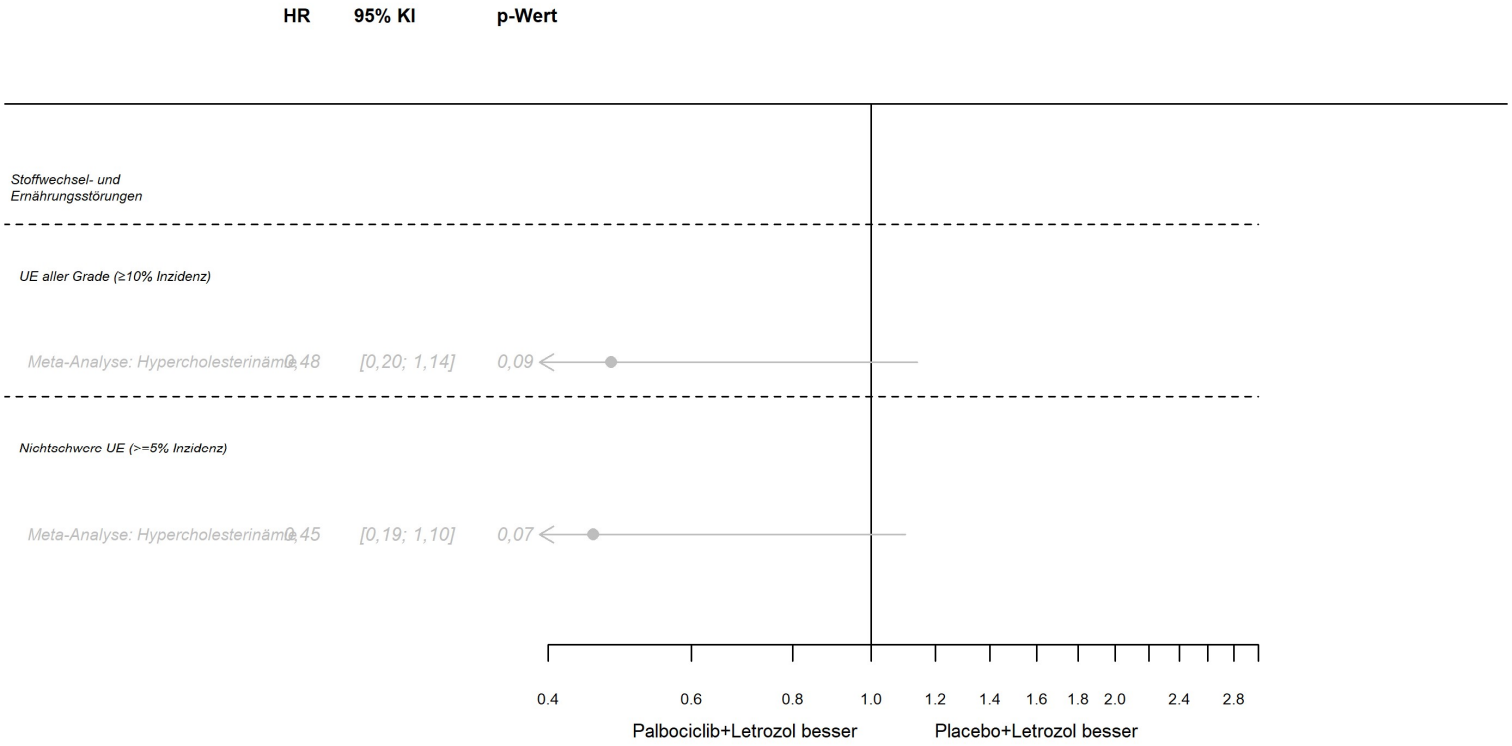


Abbildung 159: Forestplot für PT Hypercholesterinämie aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

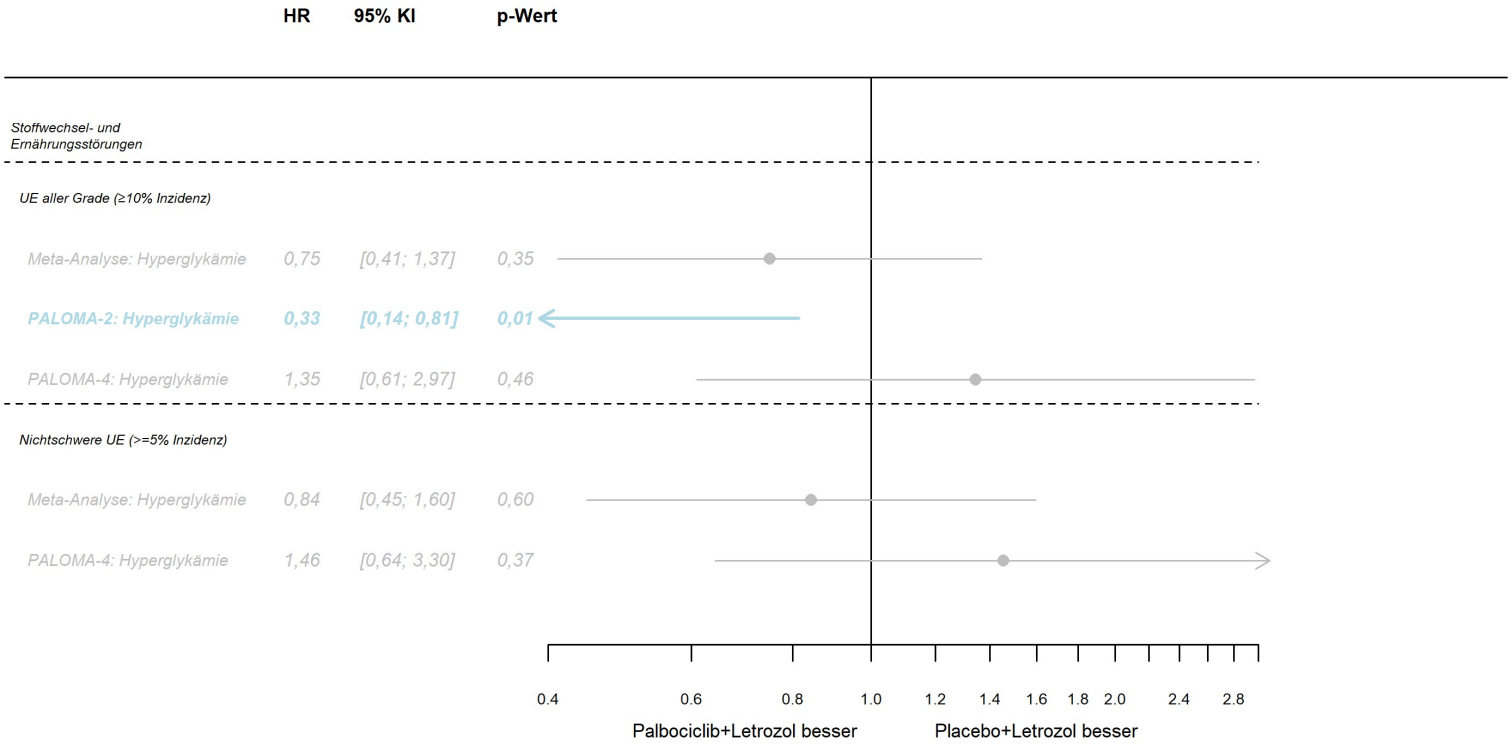


Abbildung 160: Forestplot für PT Hyperglykämie aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

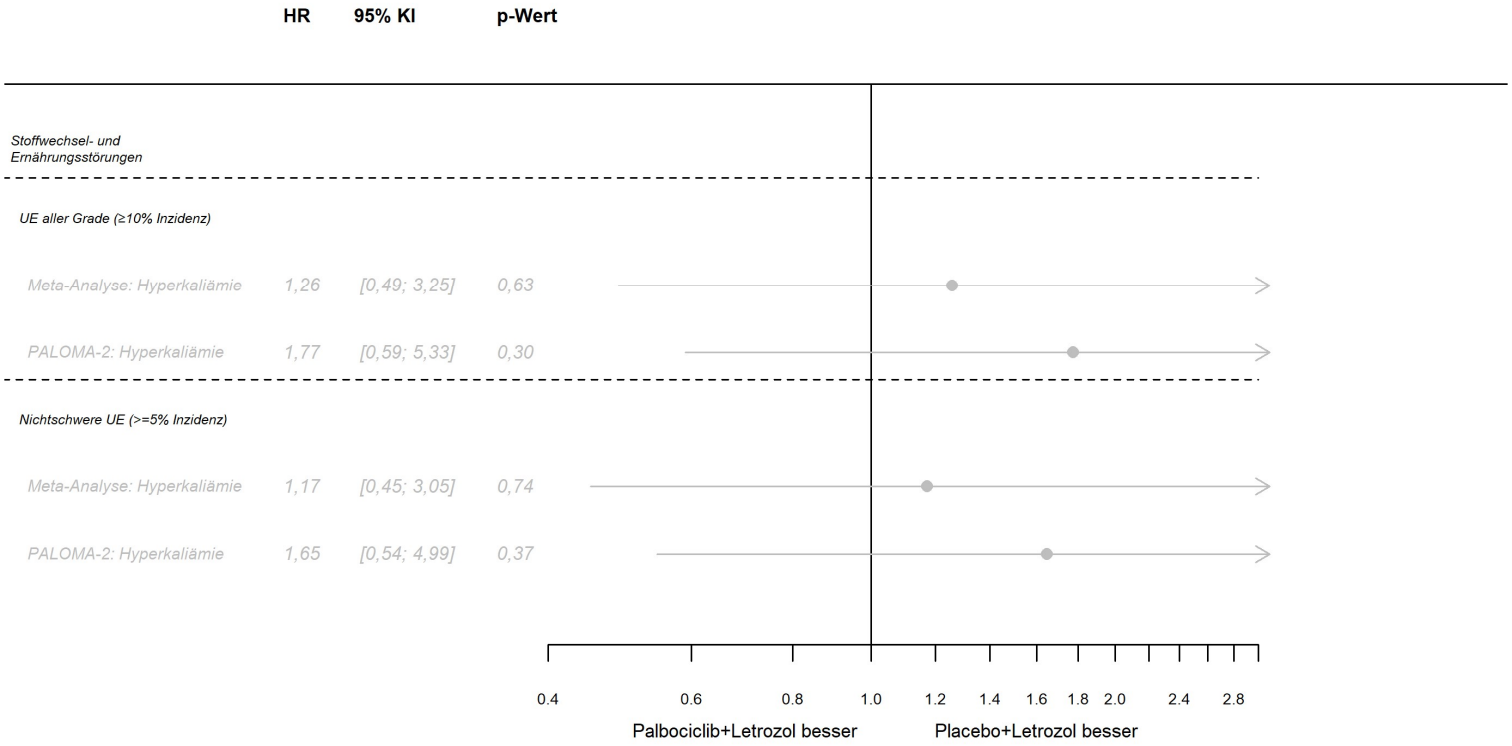


Abbildung 161: Forestplot für PT Hyperkaliämie aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

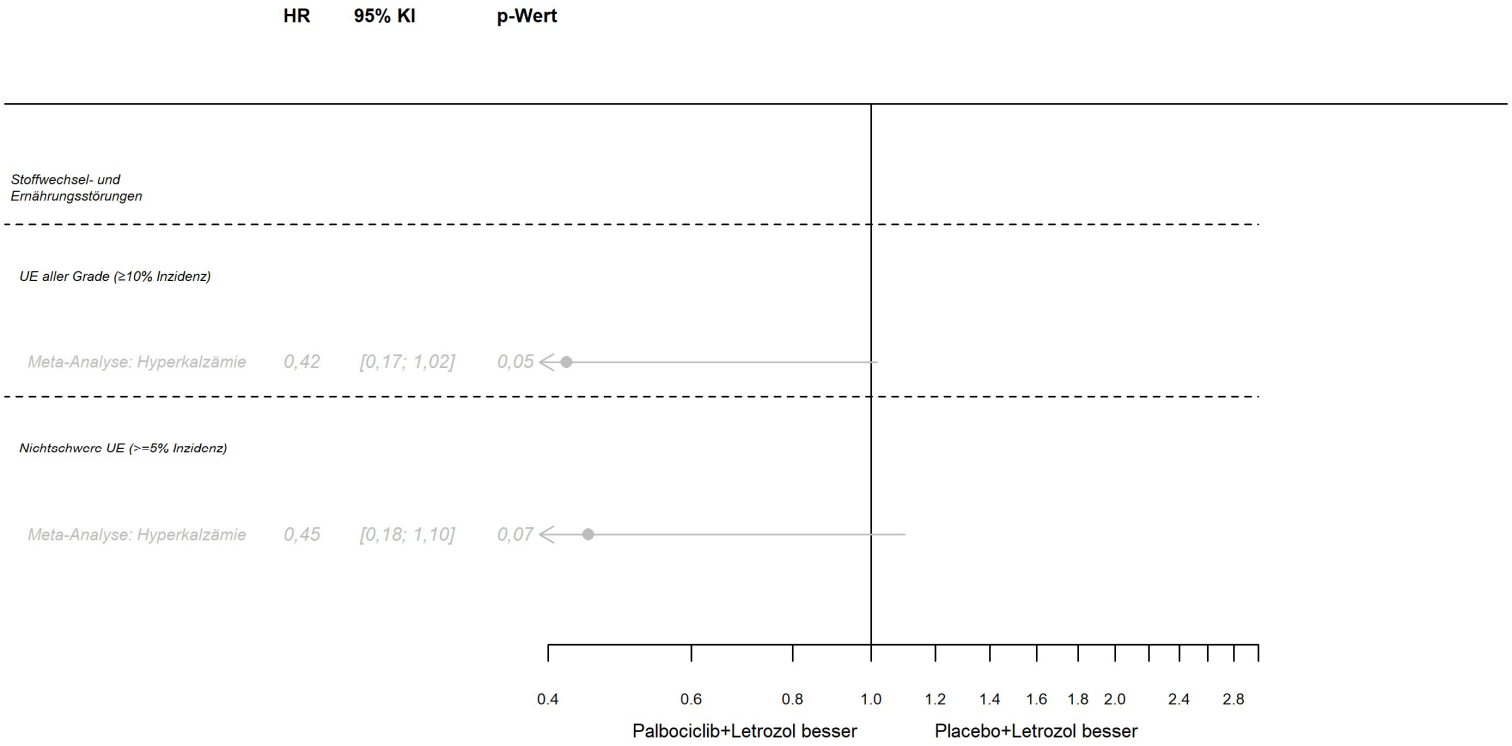


Abbildung 162: Forestplot für PT Hyperkalzämie aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

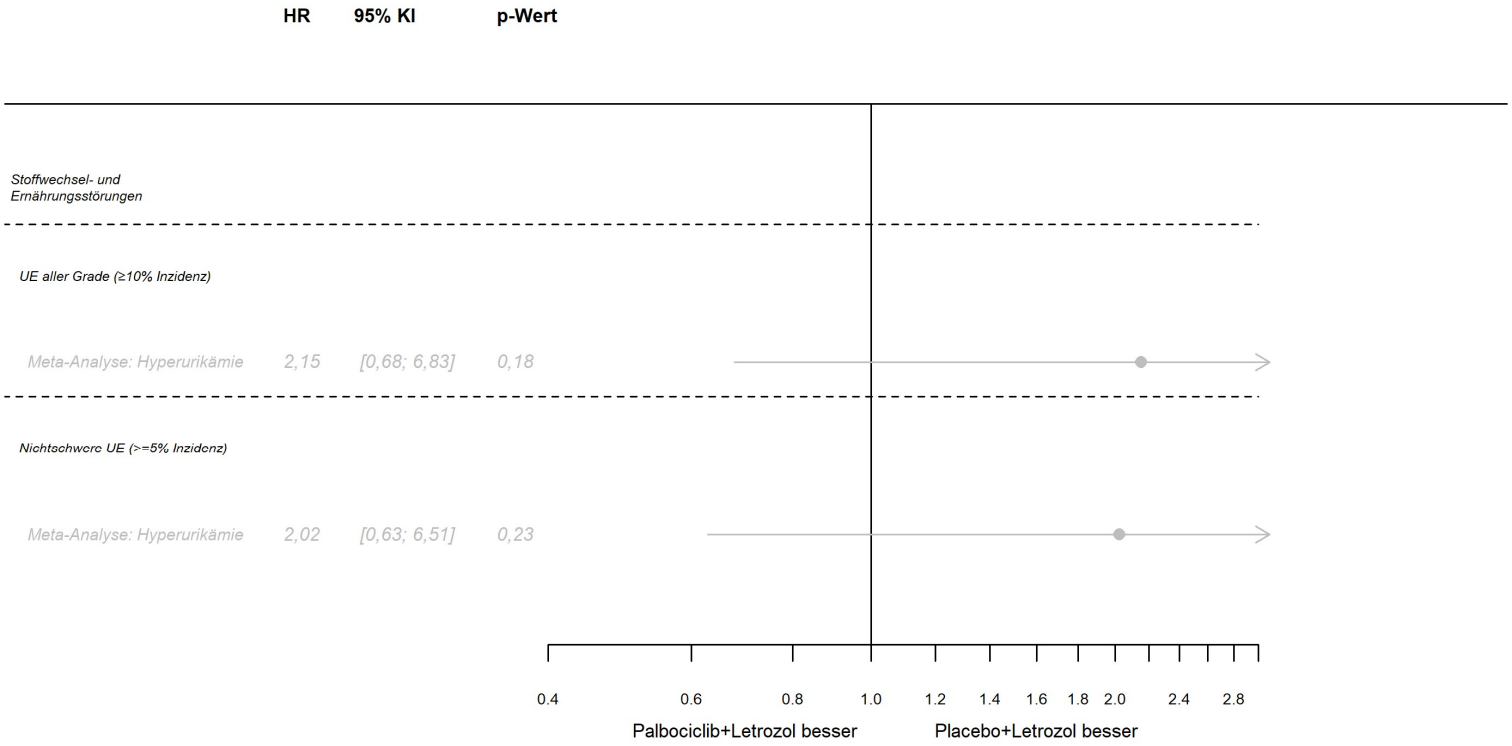


Abbildung 163: Forestplot für PT Hyperurikämie aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

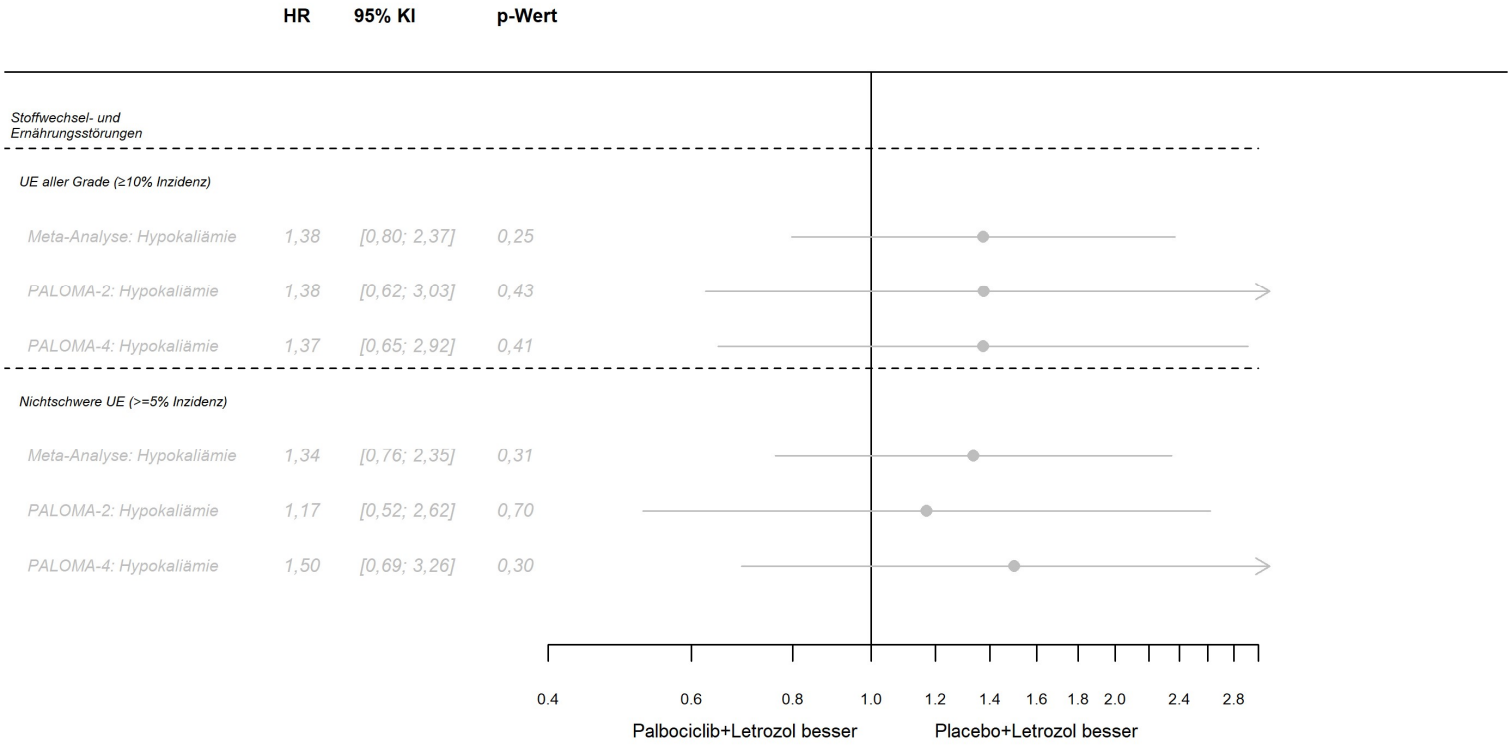


Abbildung 164: Forestplot für PT Hypokaliämie aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

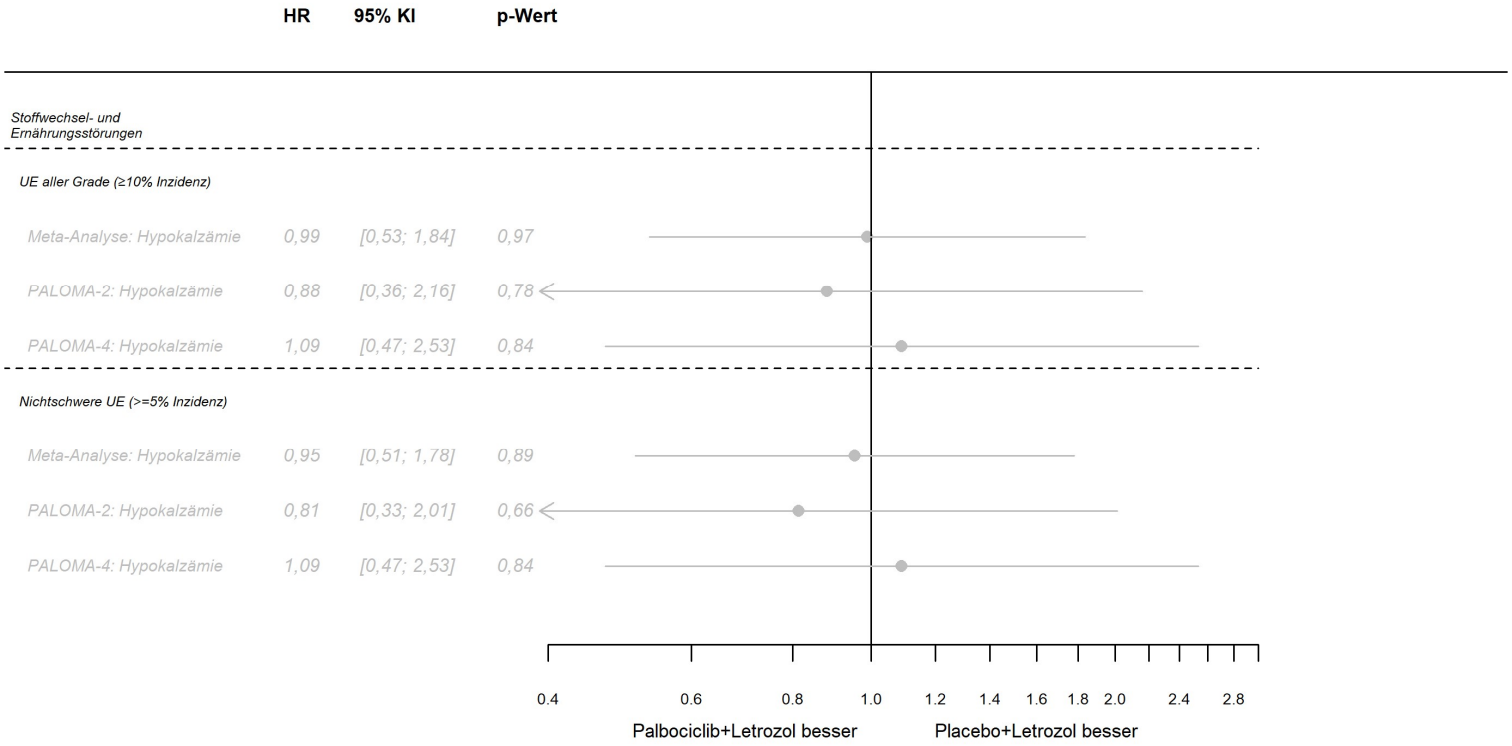


Abbildung 165: Forestplot für PT Hypokalzämie aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

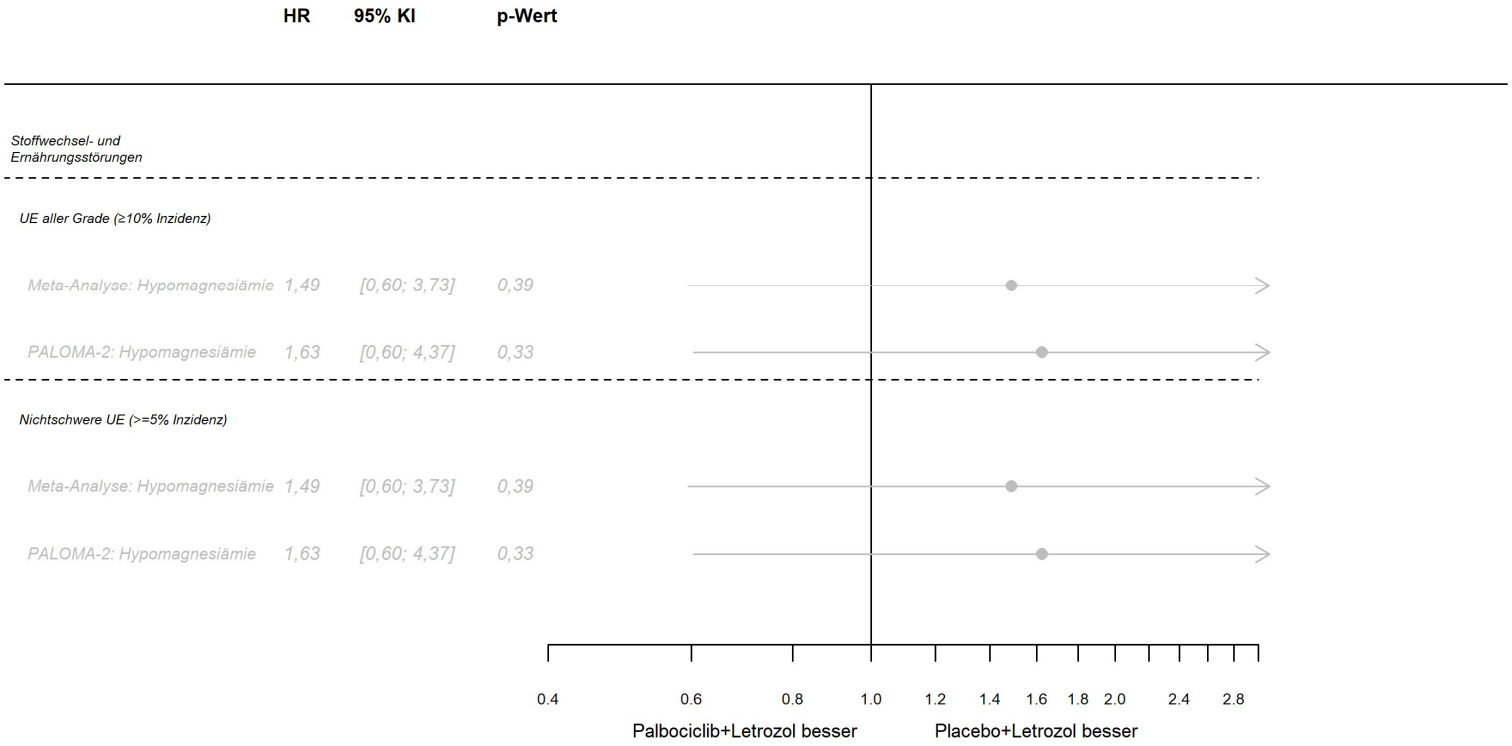


Abbildung 166: Forestplot für PT Hypomagnesiämie aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

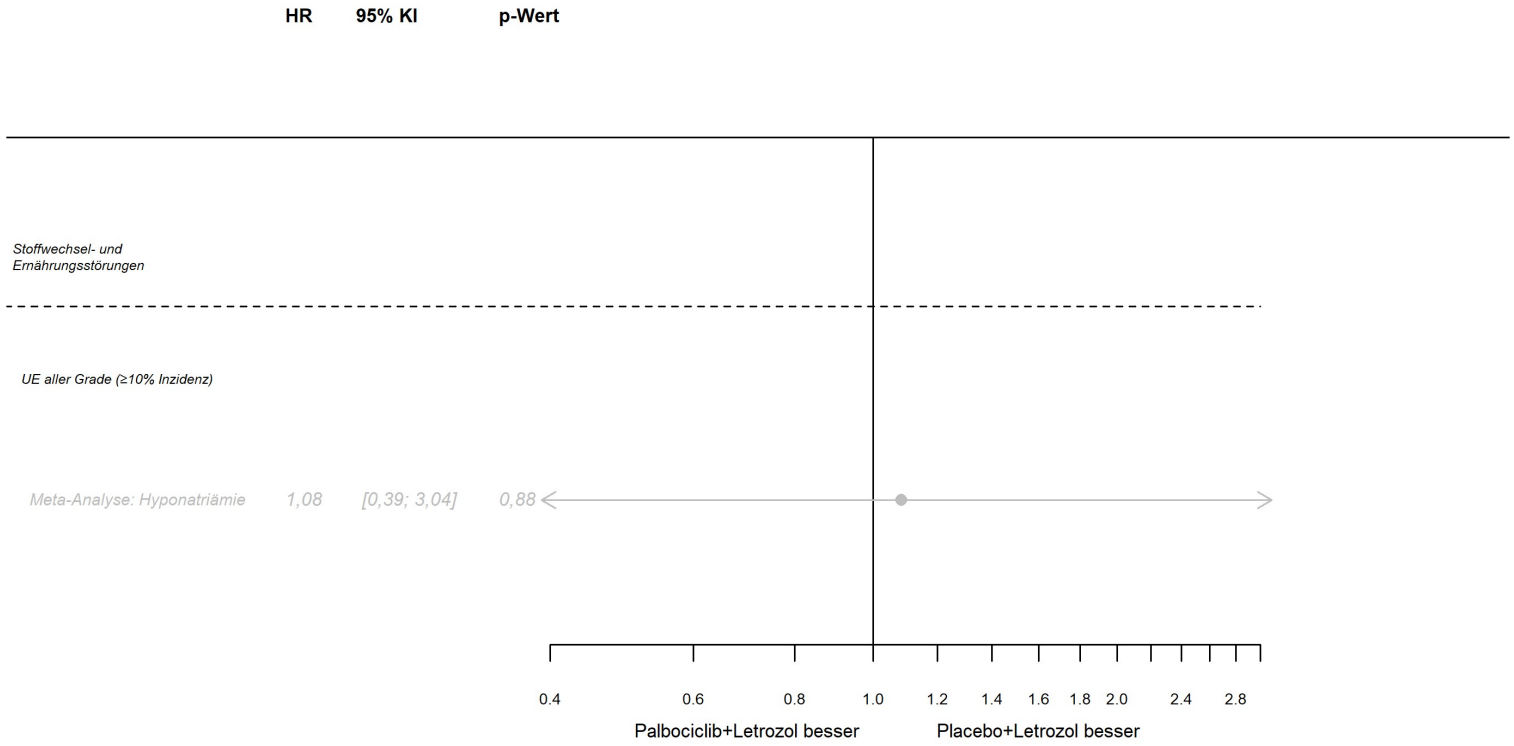


Abbildung 167: Forestplot für PT Hyponatriämie aus SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

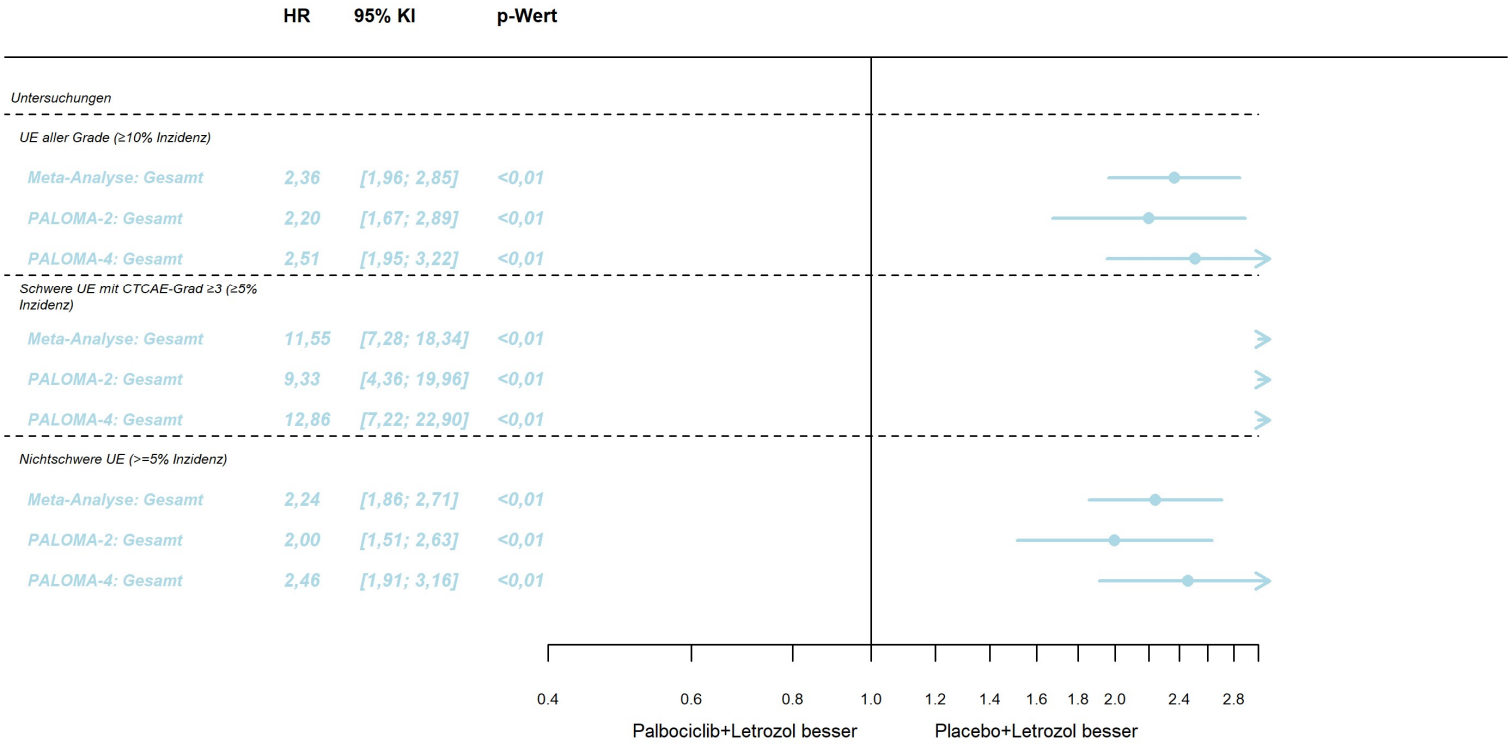


Abbildung 168: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

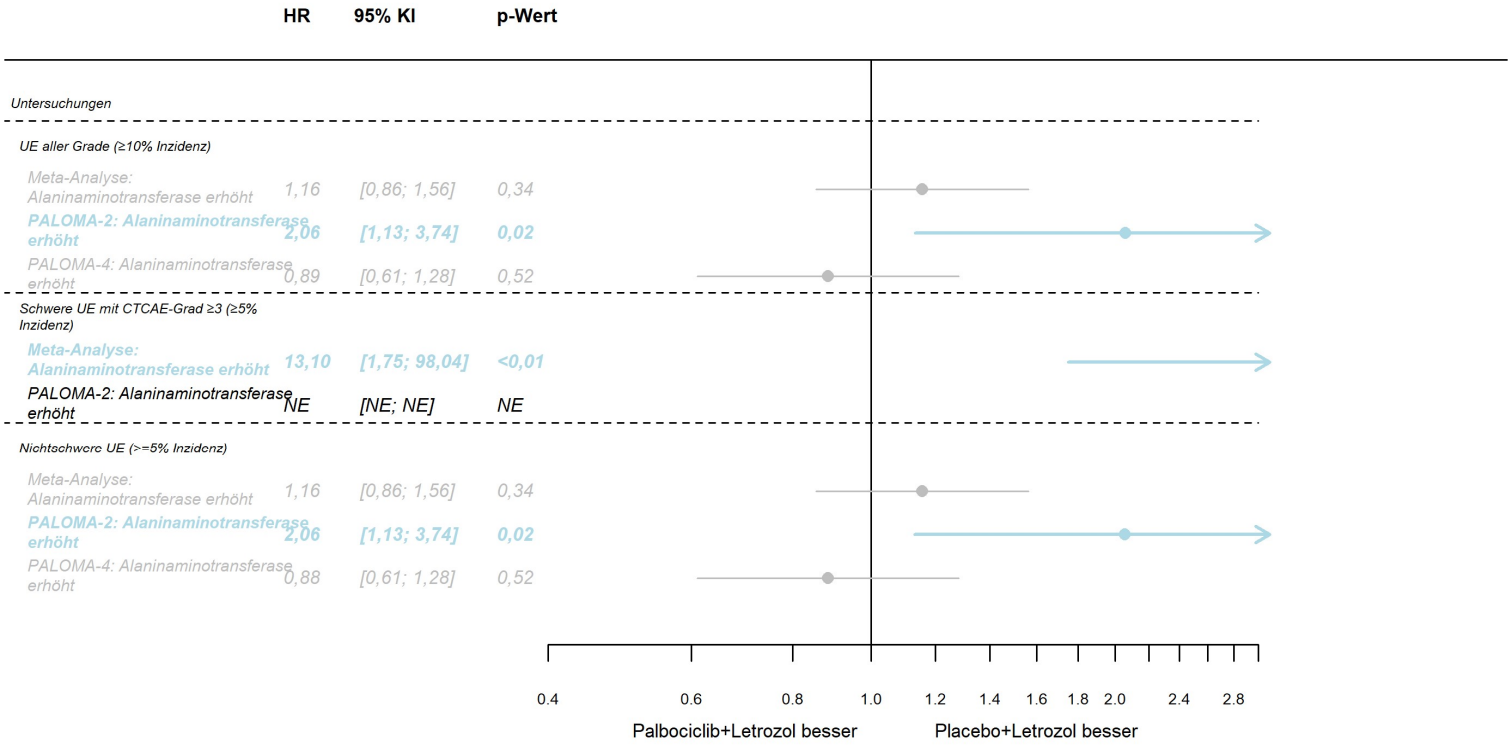


Abbildung 169: Forestplot für PT Alaninaminotransferase erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

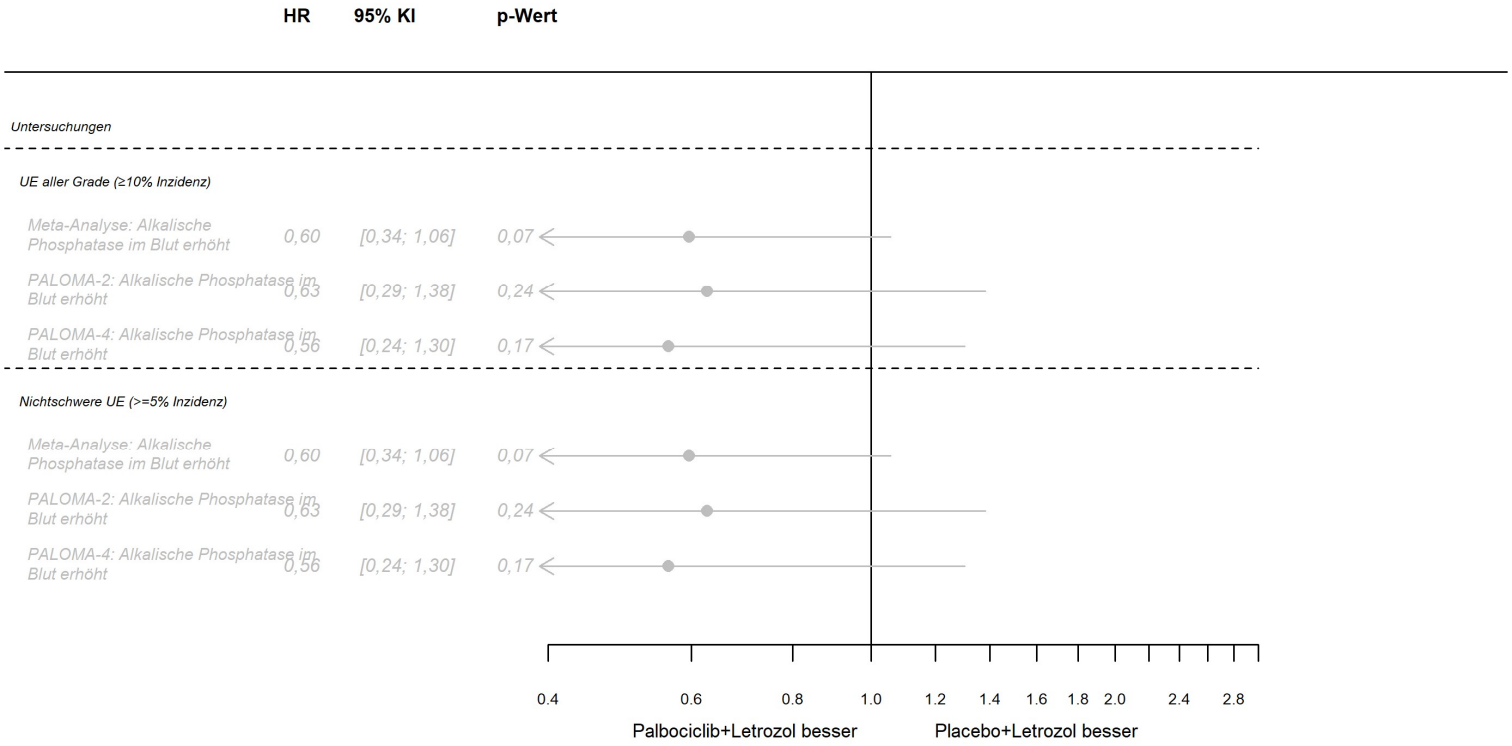


Abbildung 170: Forestplot für PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

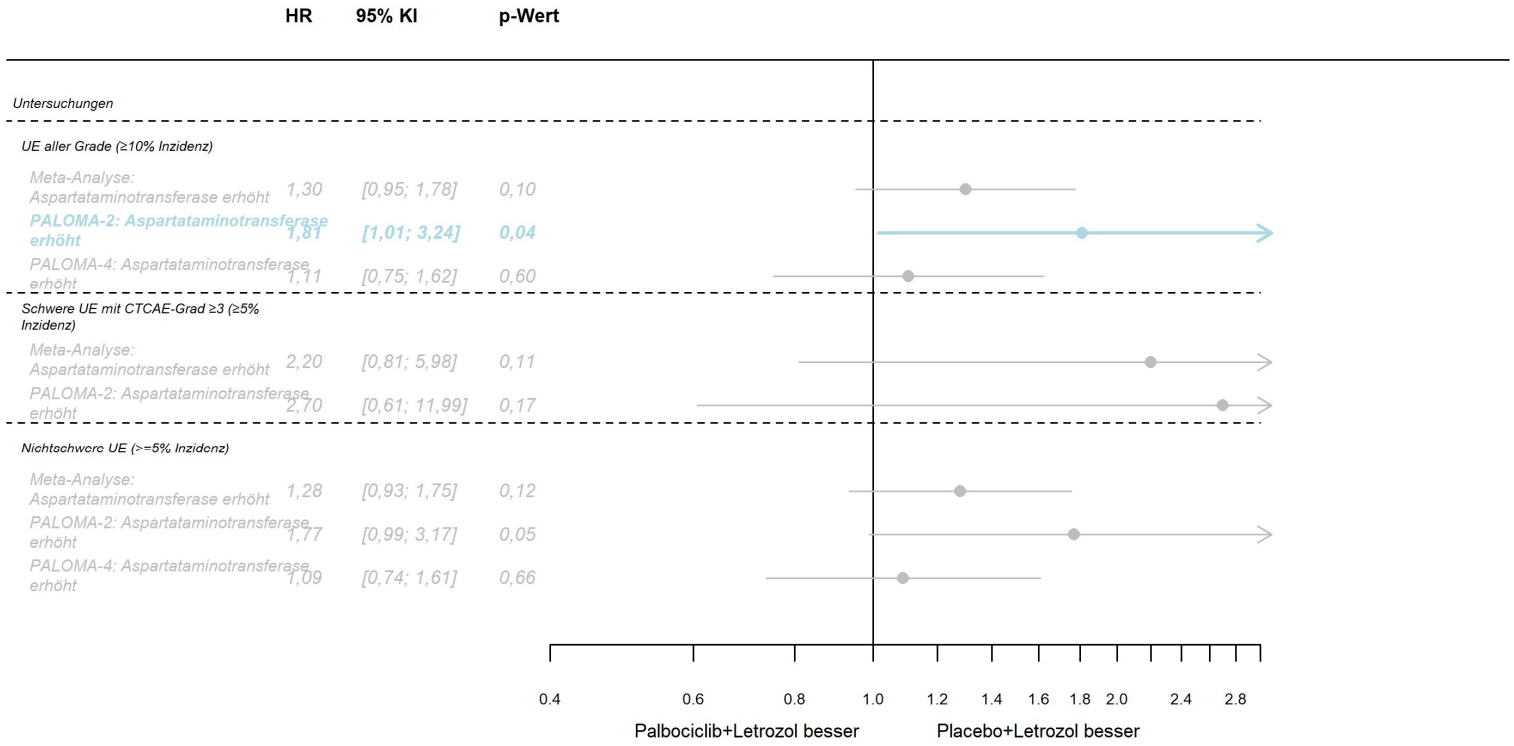


Abbildung 171: Forestplot für PT Aspartataminotransferase erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

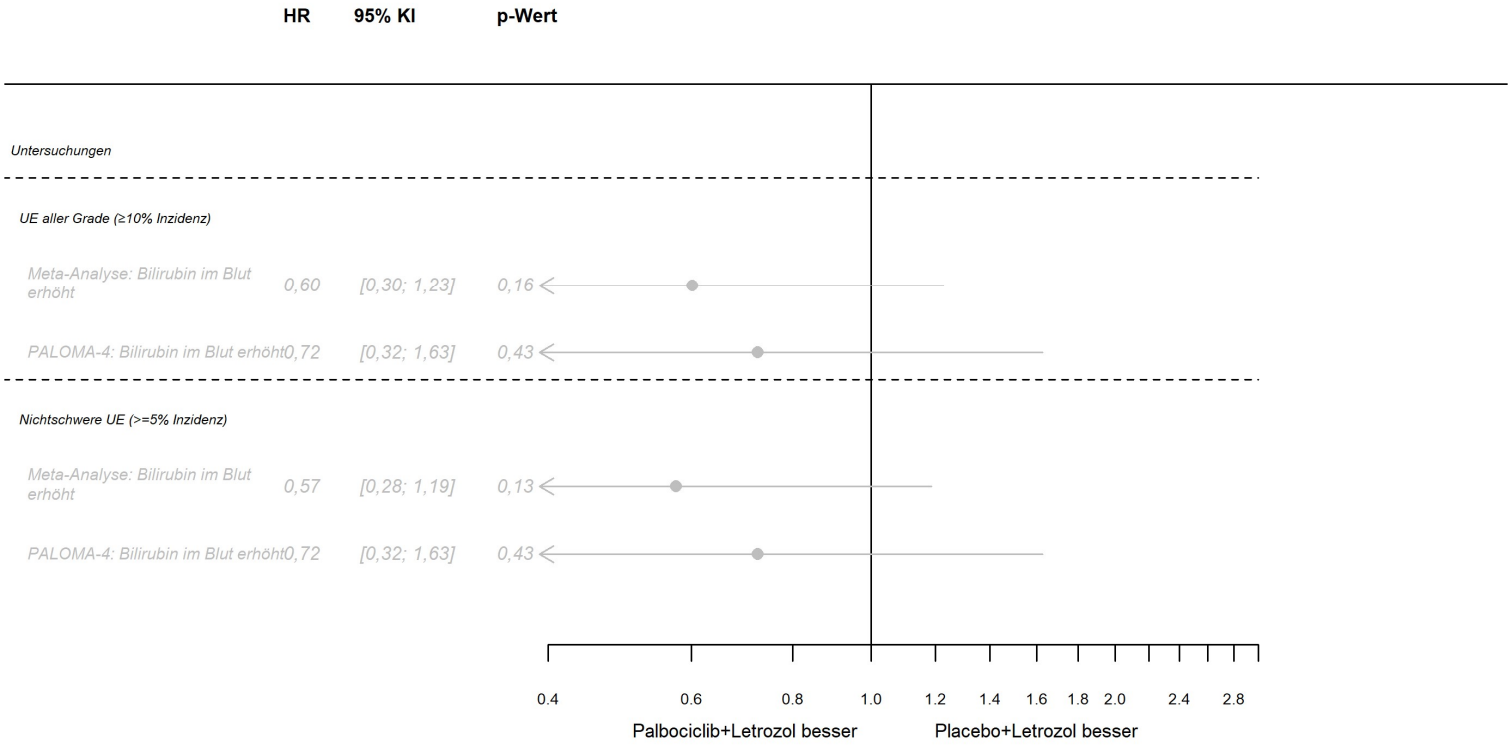


Abbildung 172: Forestplot für PT Bilirubin im Blut erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

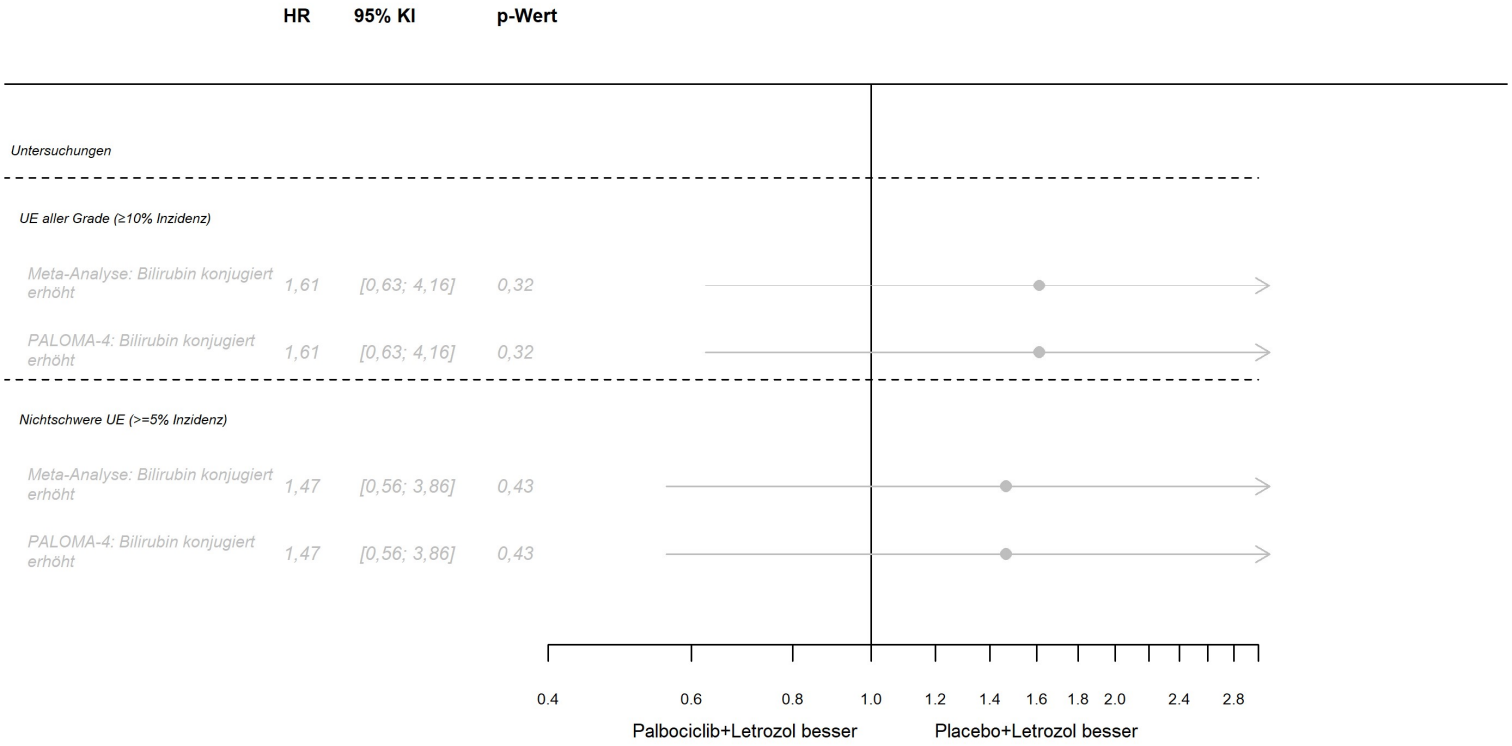


Abbildung 173: Forestplot für PT Bilirubin konjugiert erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

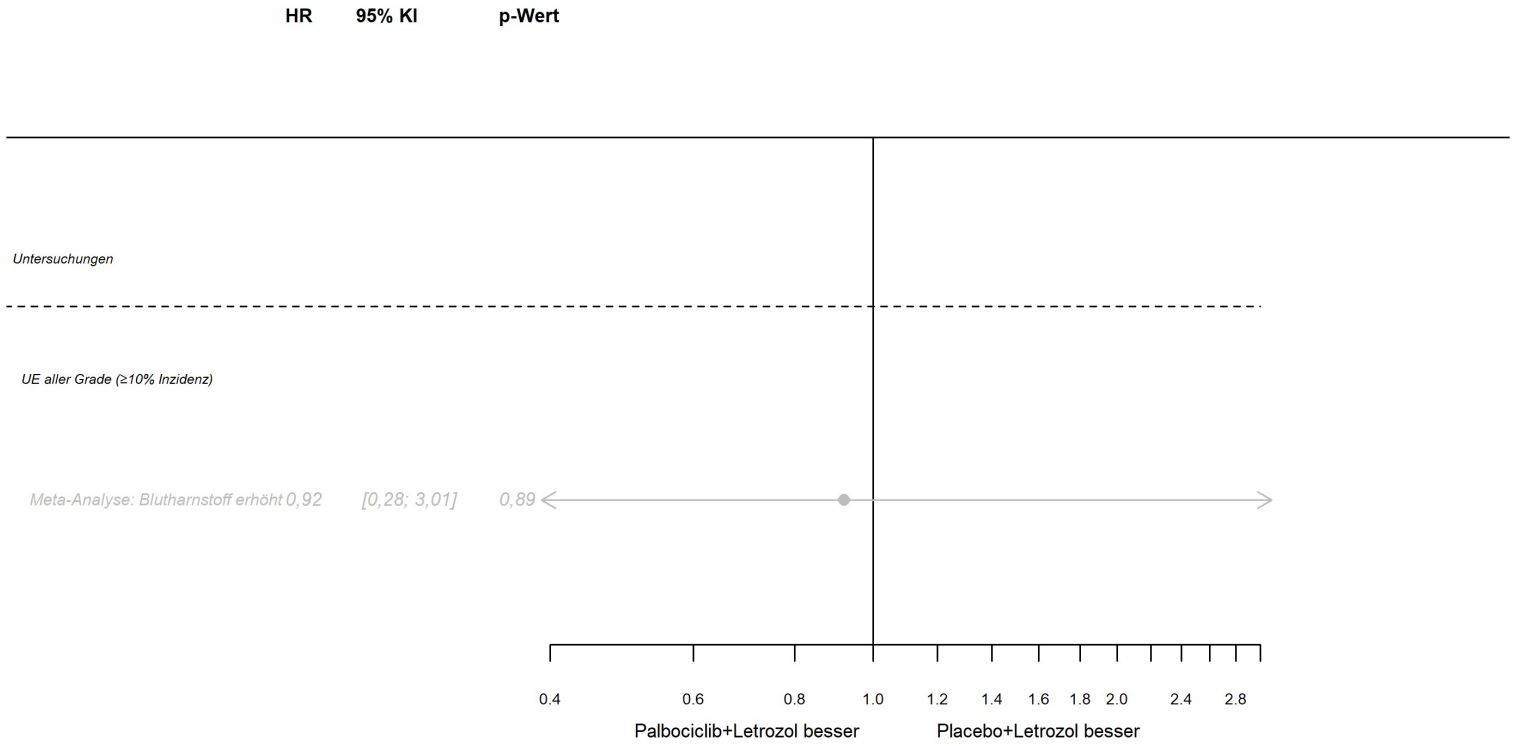


Abbildung 174: Forestplot für PT Blutharnstoff erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

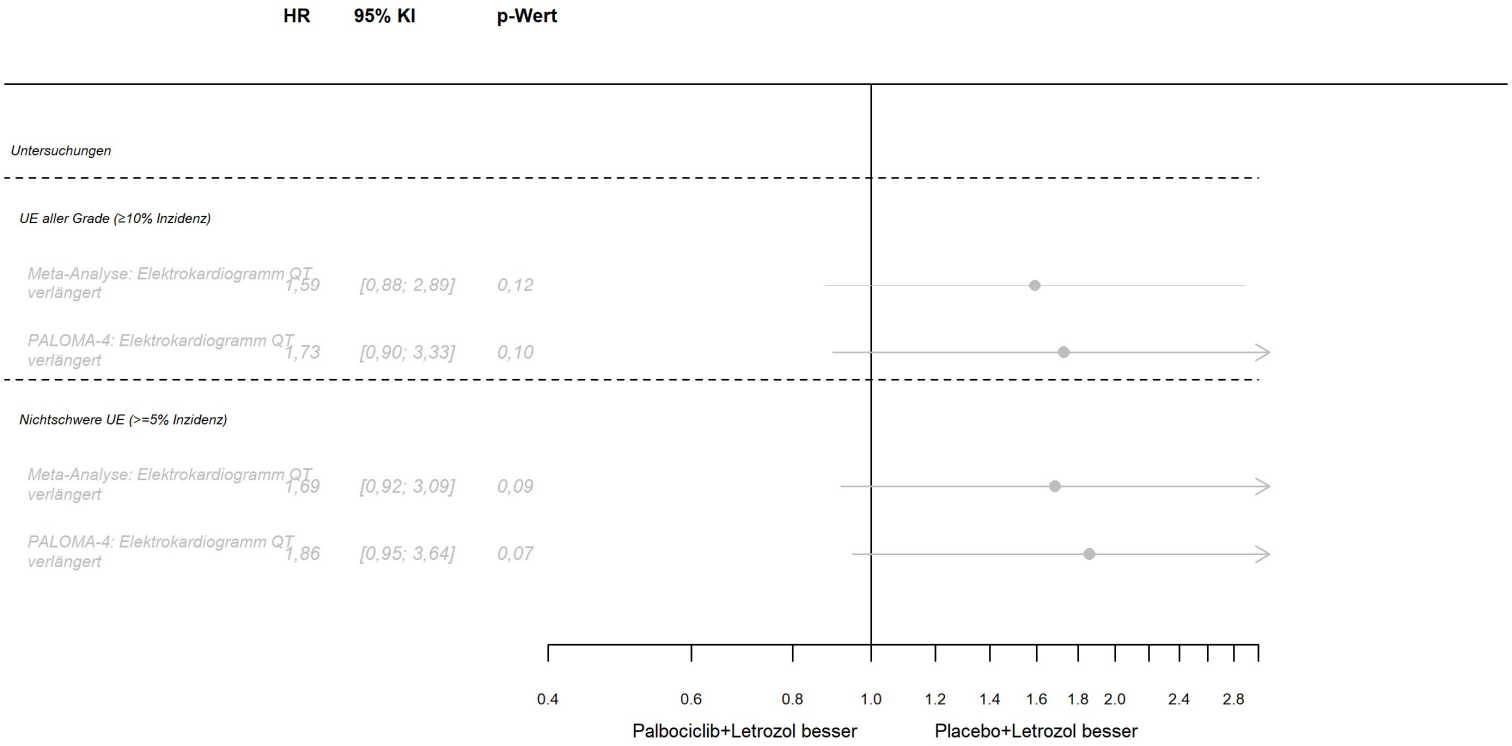


Abbildung 175: Forestplot für PT Elektrokardiogramm QT verlängert aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

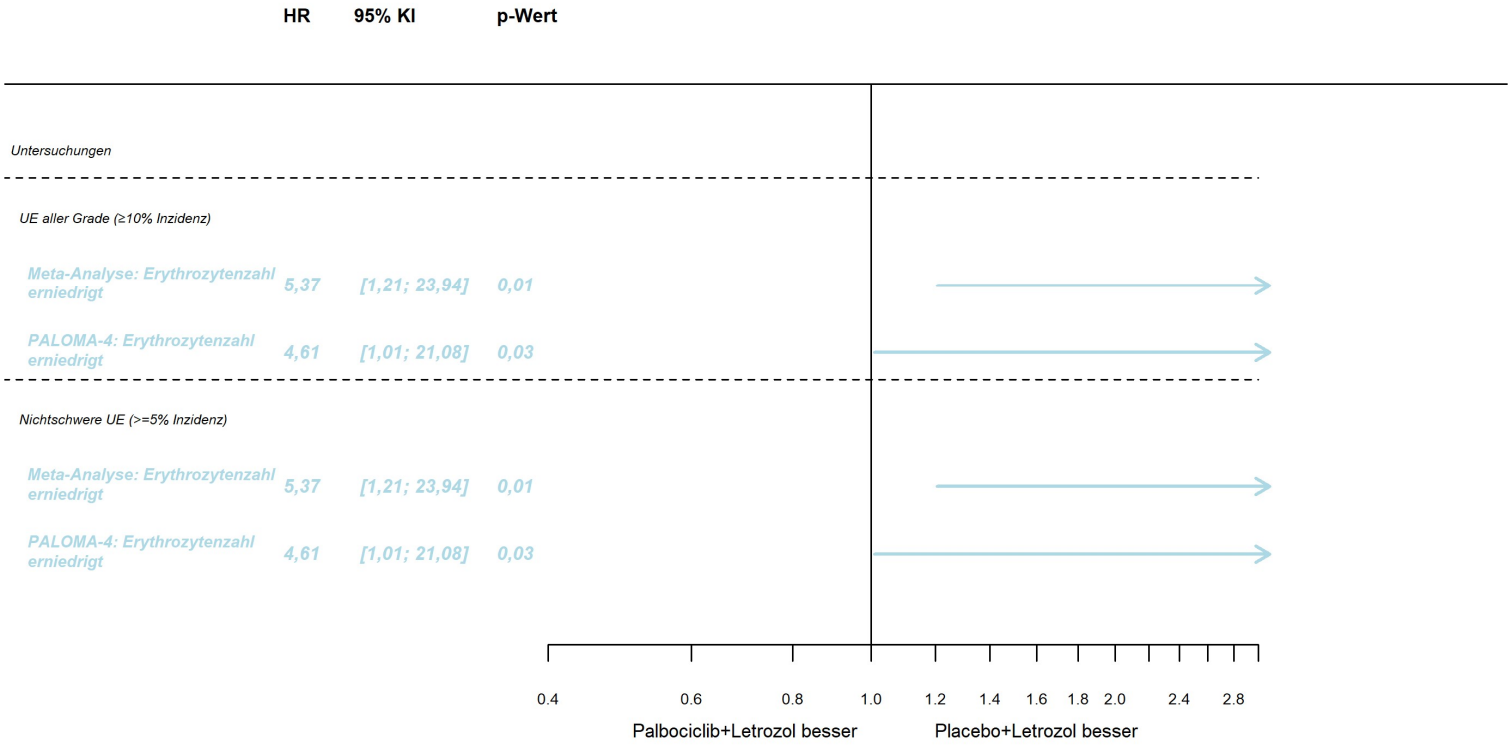


Abbildung 176: Forestplot für PT Erythrozytenzahl erniedrigt aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

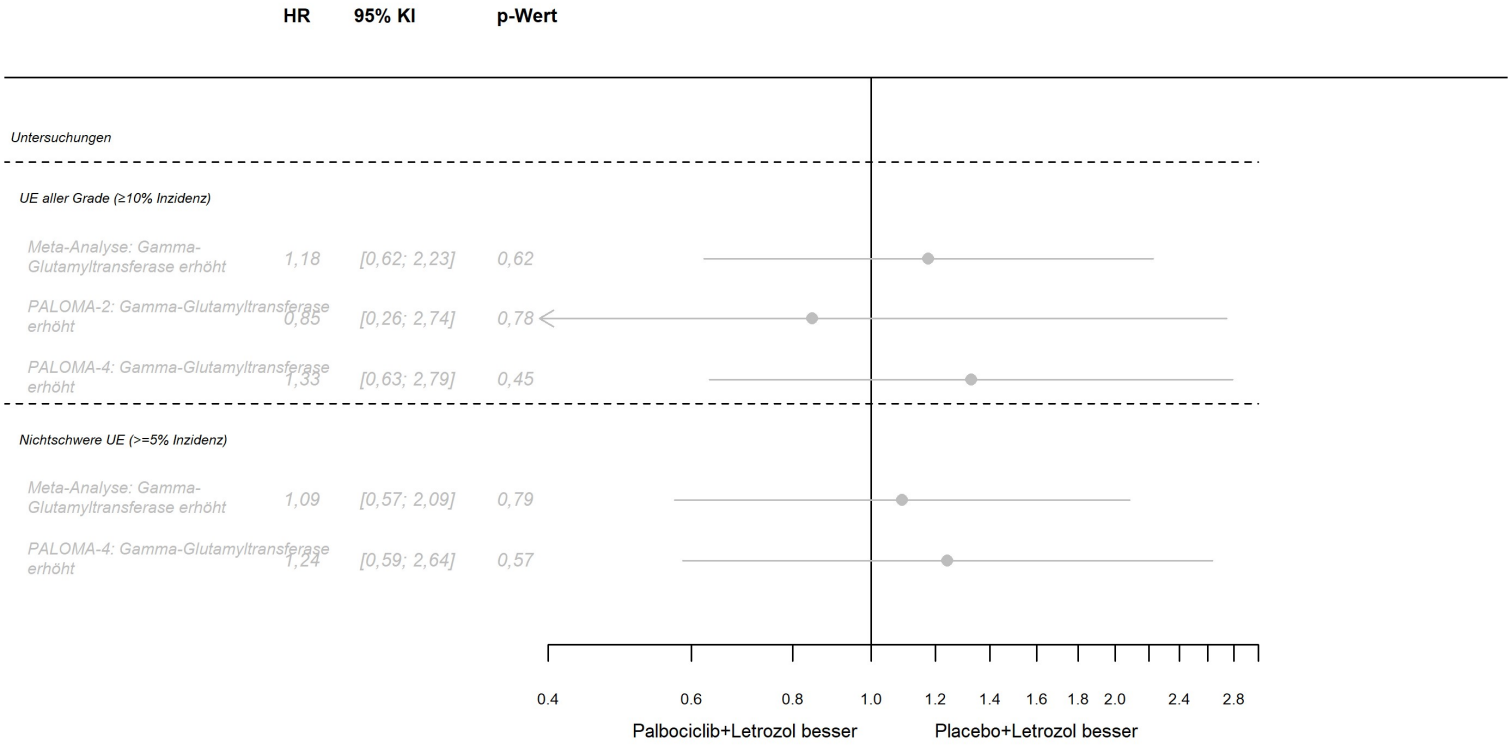


Abbildung 177: Forestplot für PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

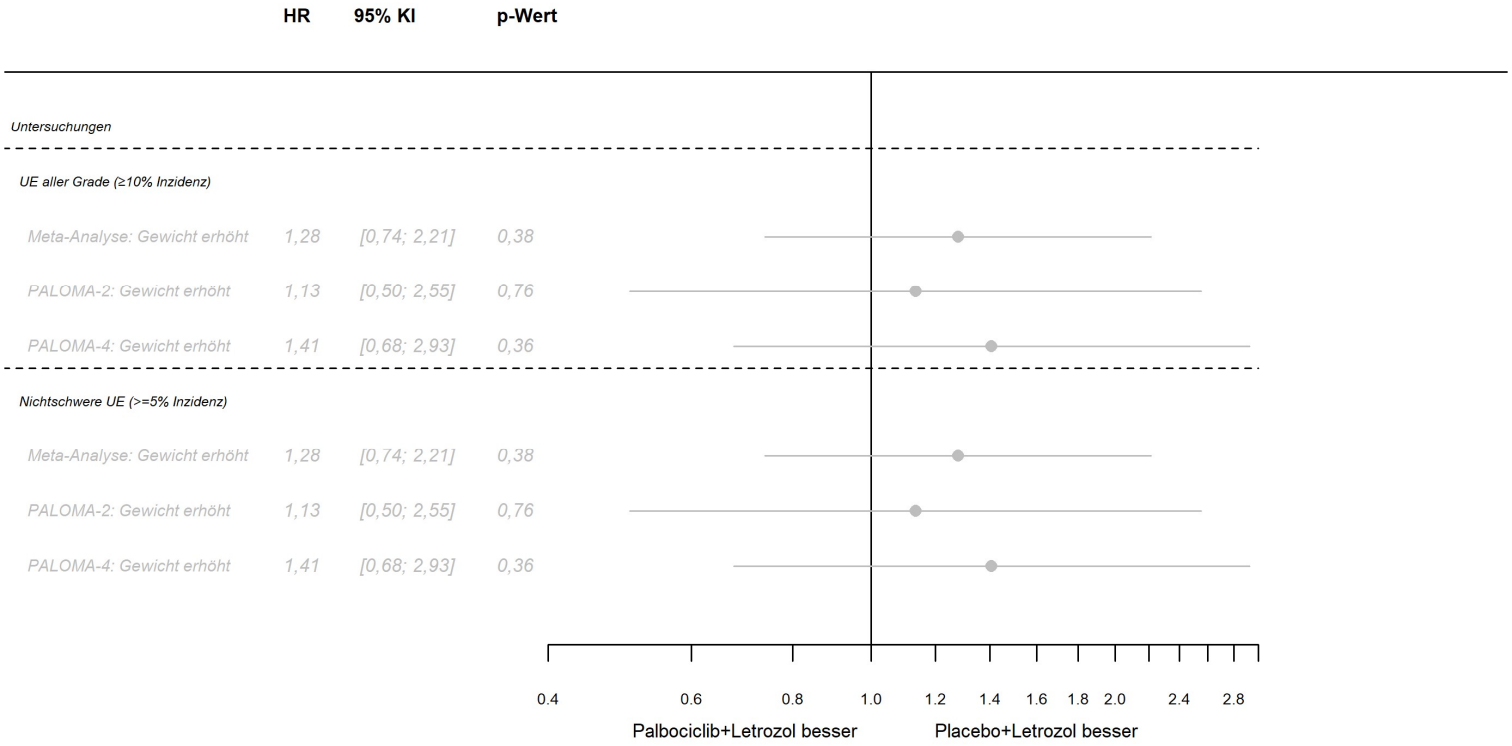


Abbildung 178: Forestplot für PT Gewicht erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

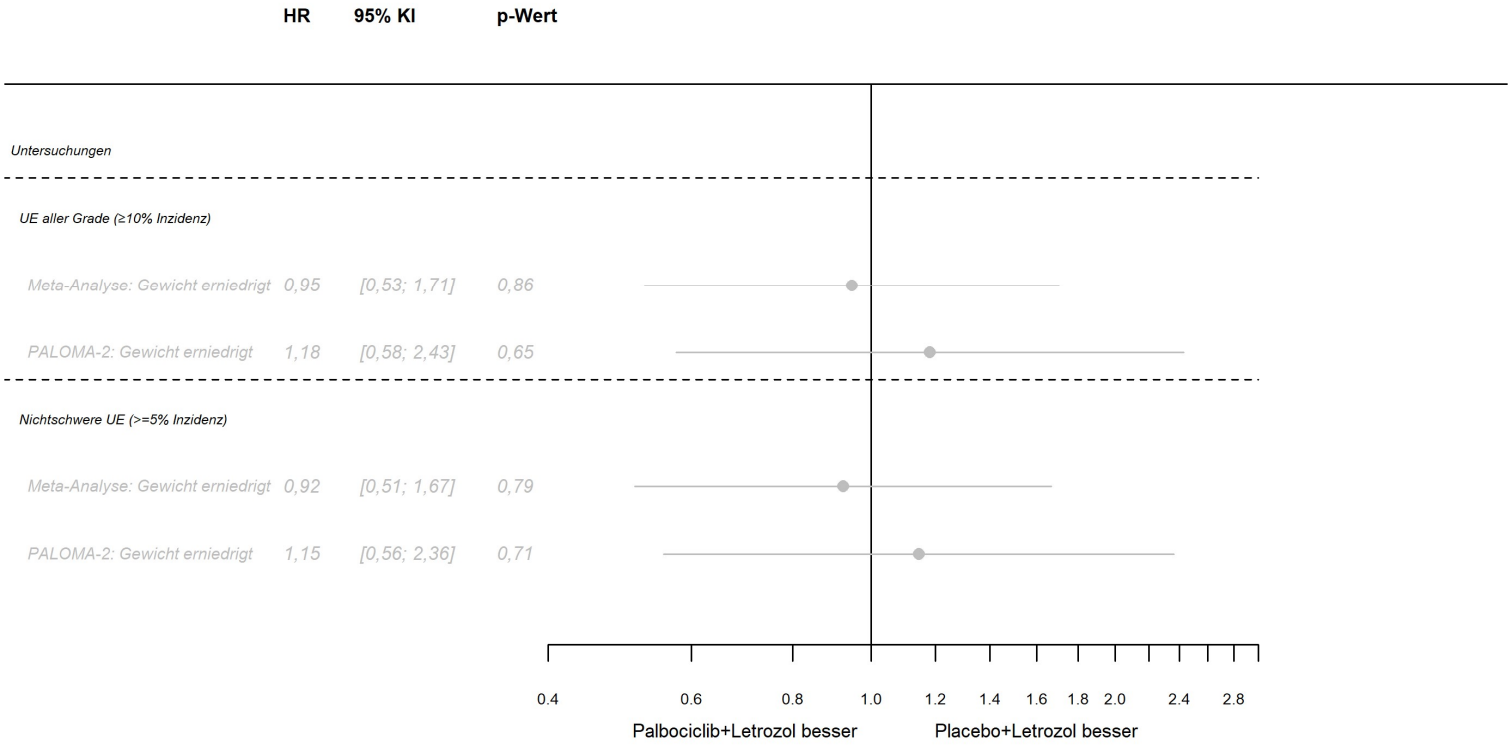


Abbildung 179: Forestplot für PT Gewicht erniedrigt aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

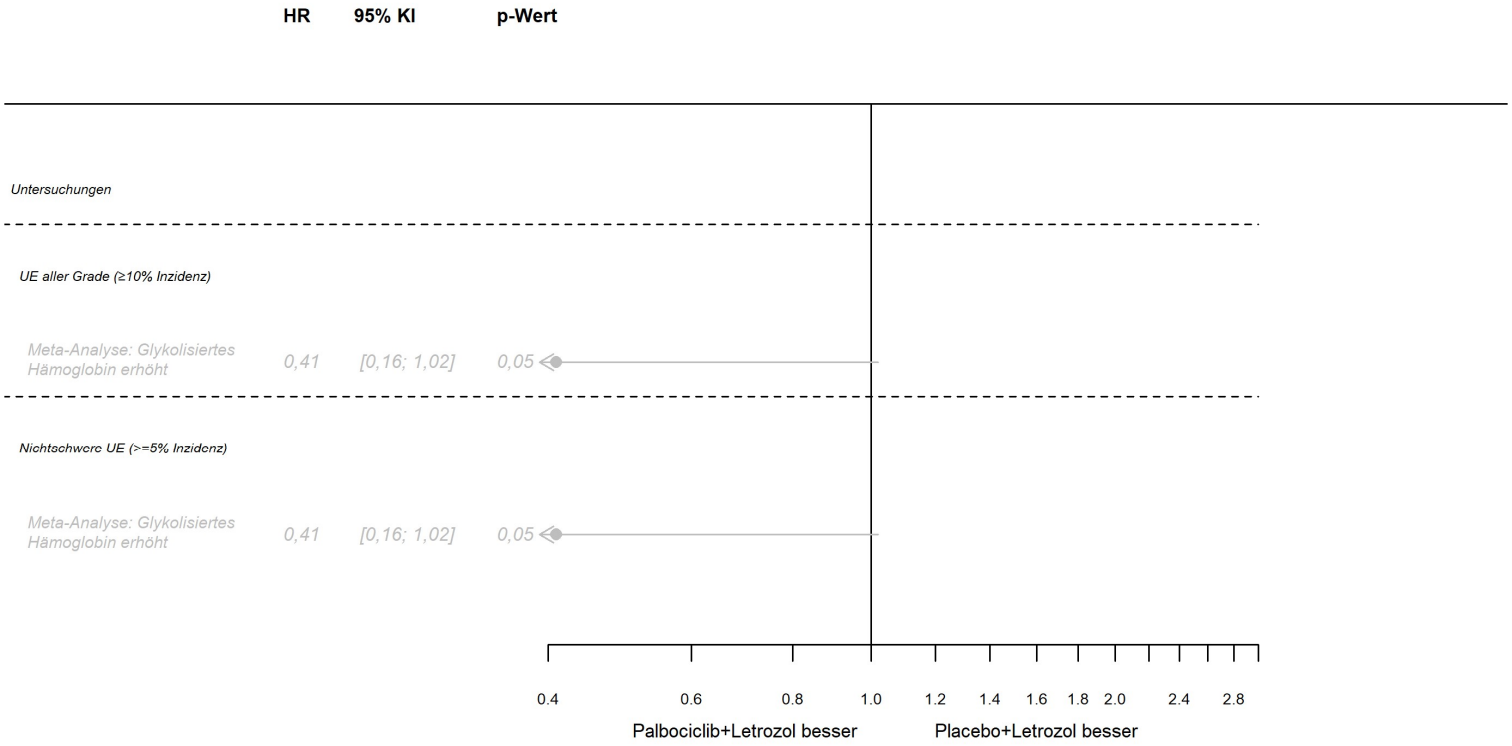


Abbildung 180: Forestplot für PT Glykolisiertes Hämoglobin erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

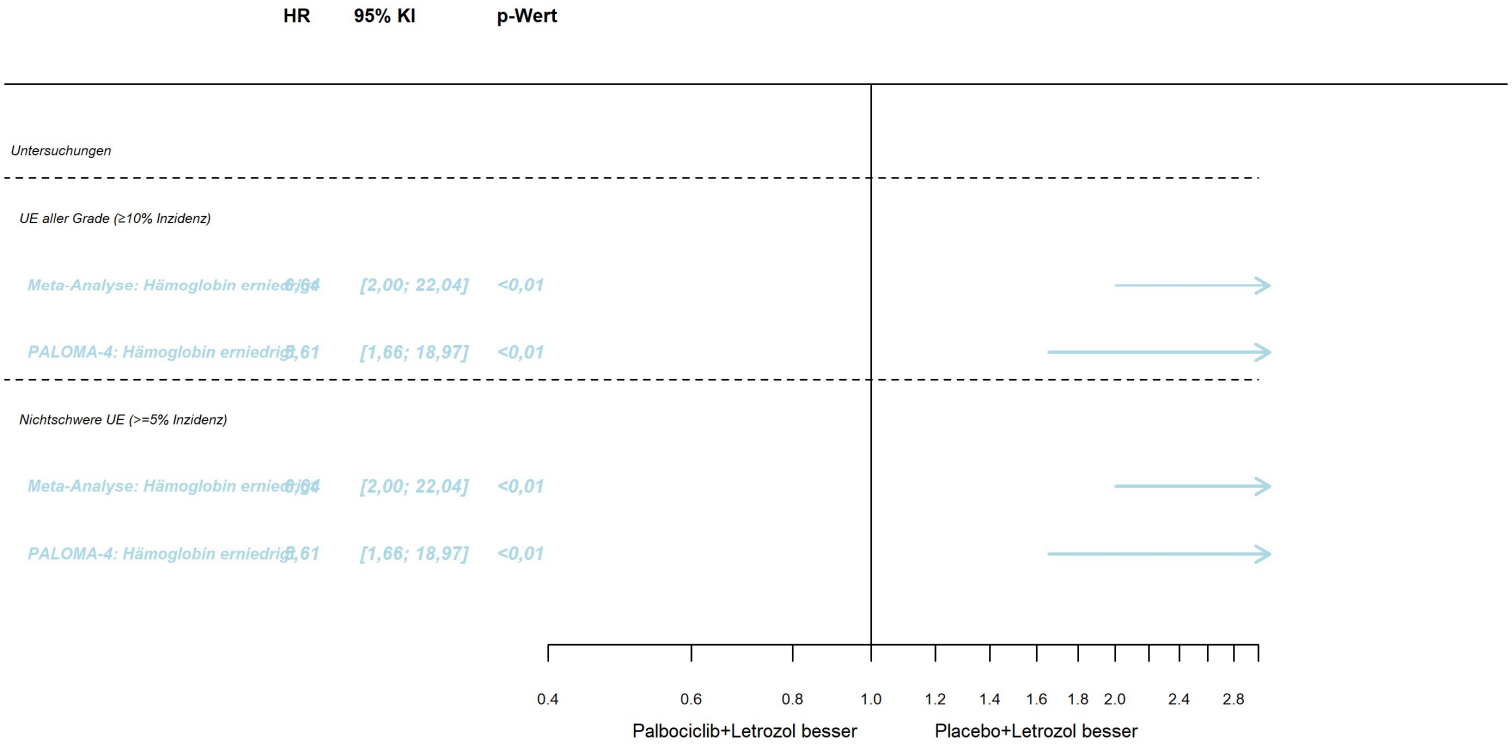


Abbildung 181: Forestplot für PT Hämoglobin erniedrigt aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

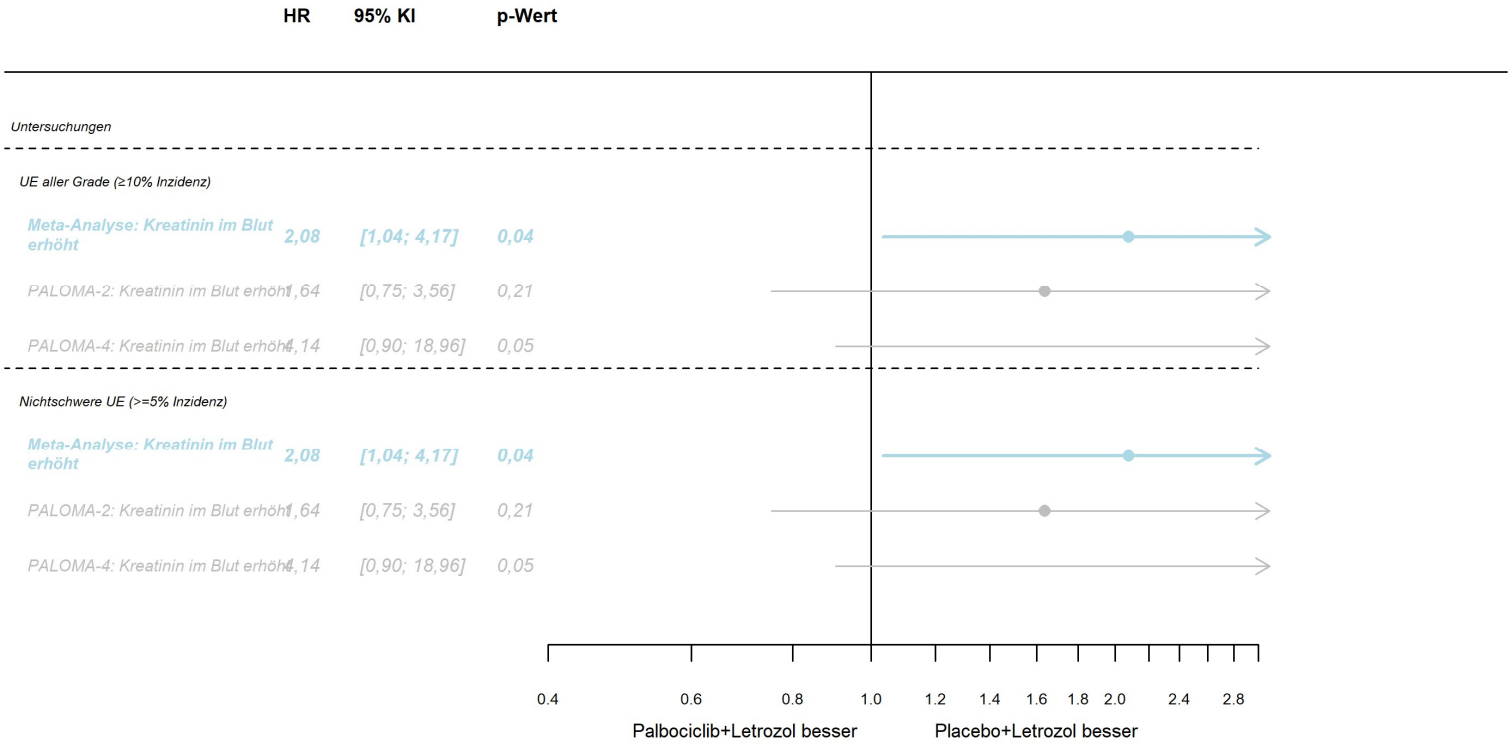


Abbildung 182: Forestplot für PT Kreatinin im Blut erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

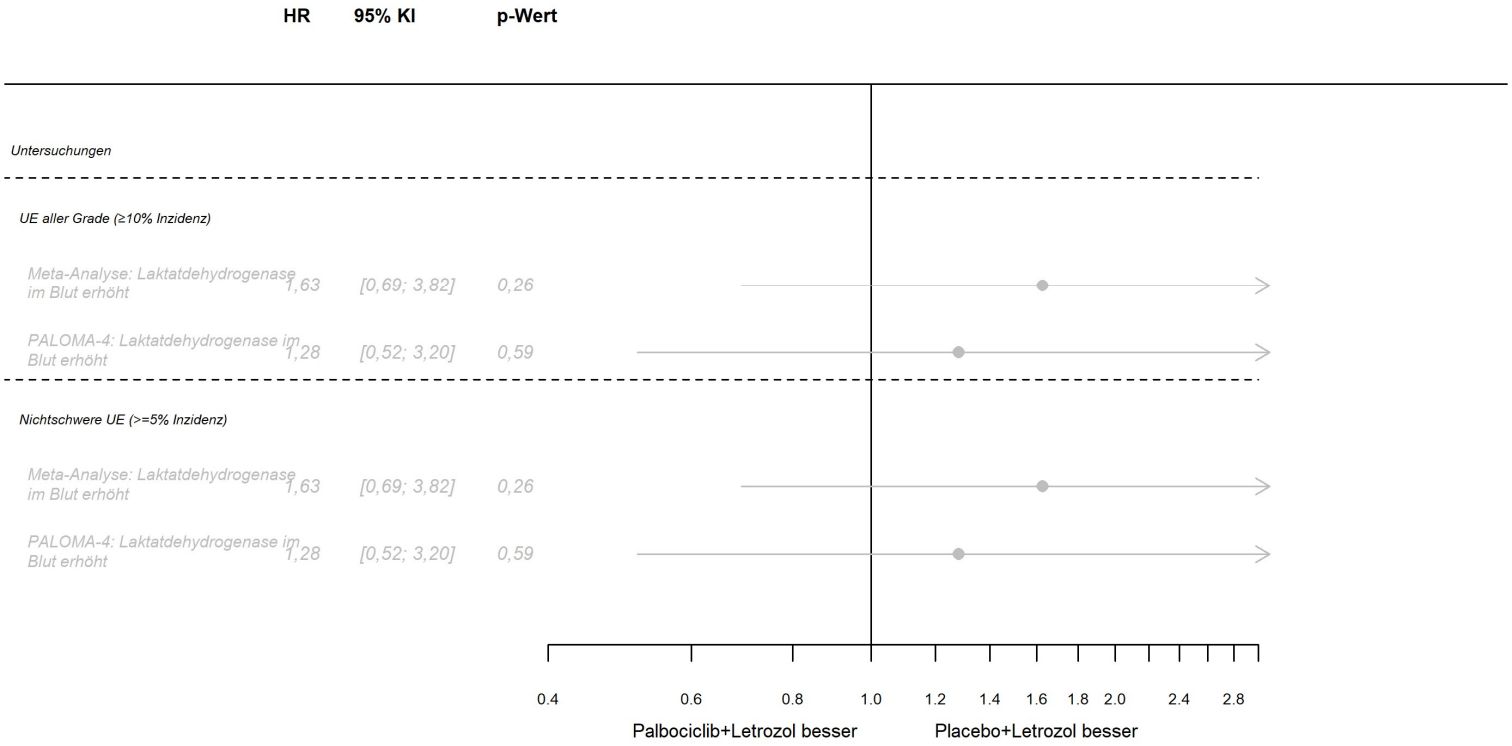


Abbildung 183: Forestplot für PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

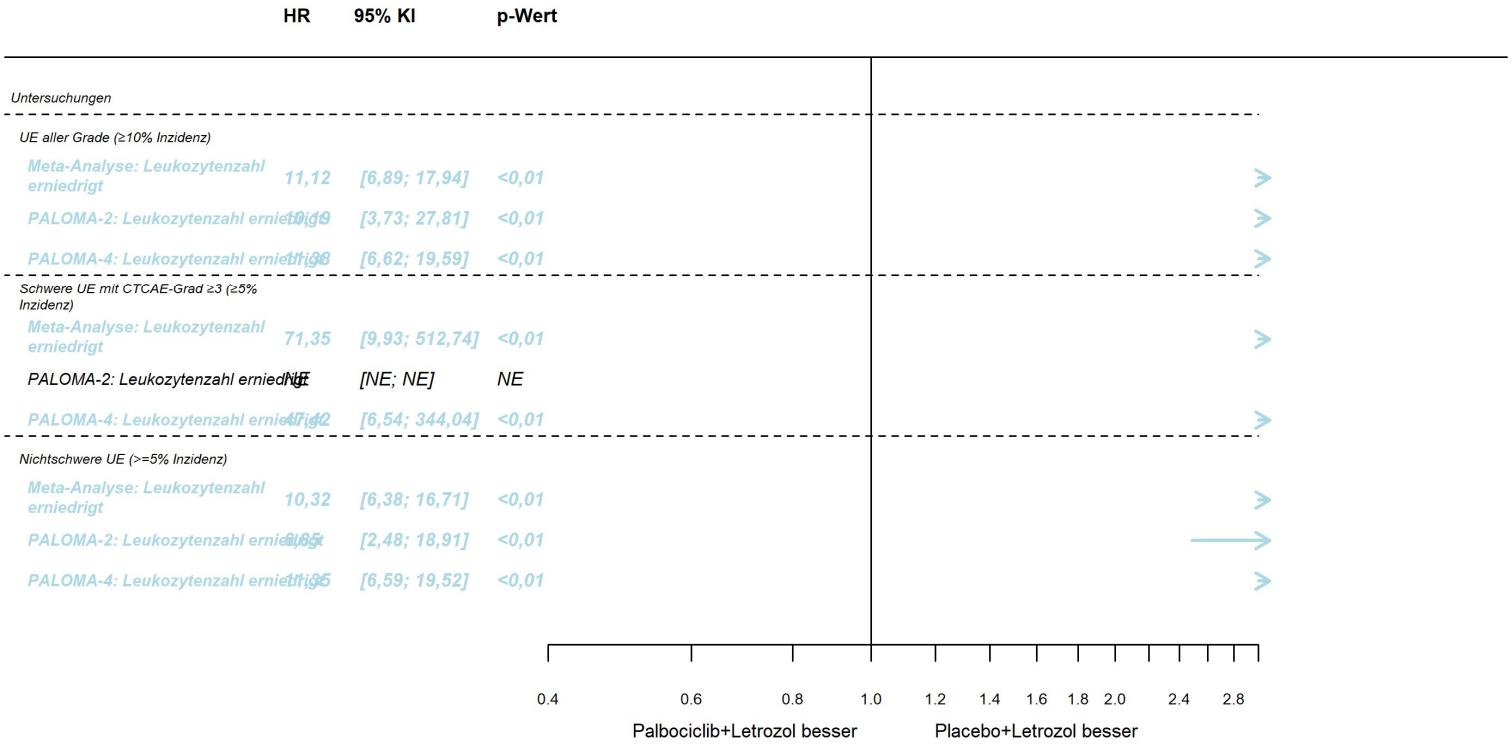


Abbildung 184: Forestplot für PT Leukozytenzahl erniedrigt aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

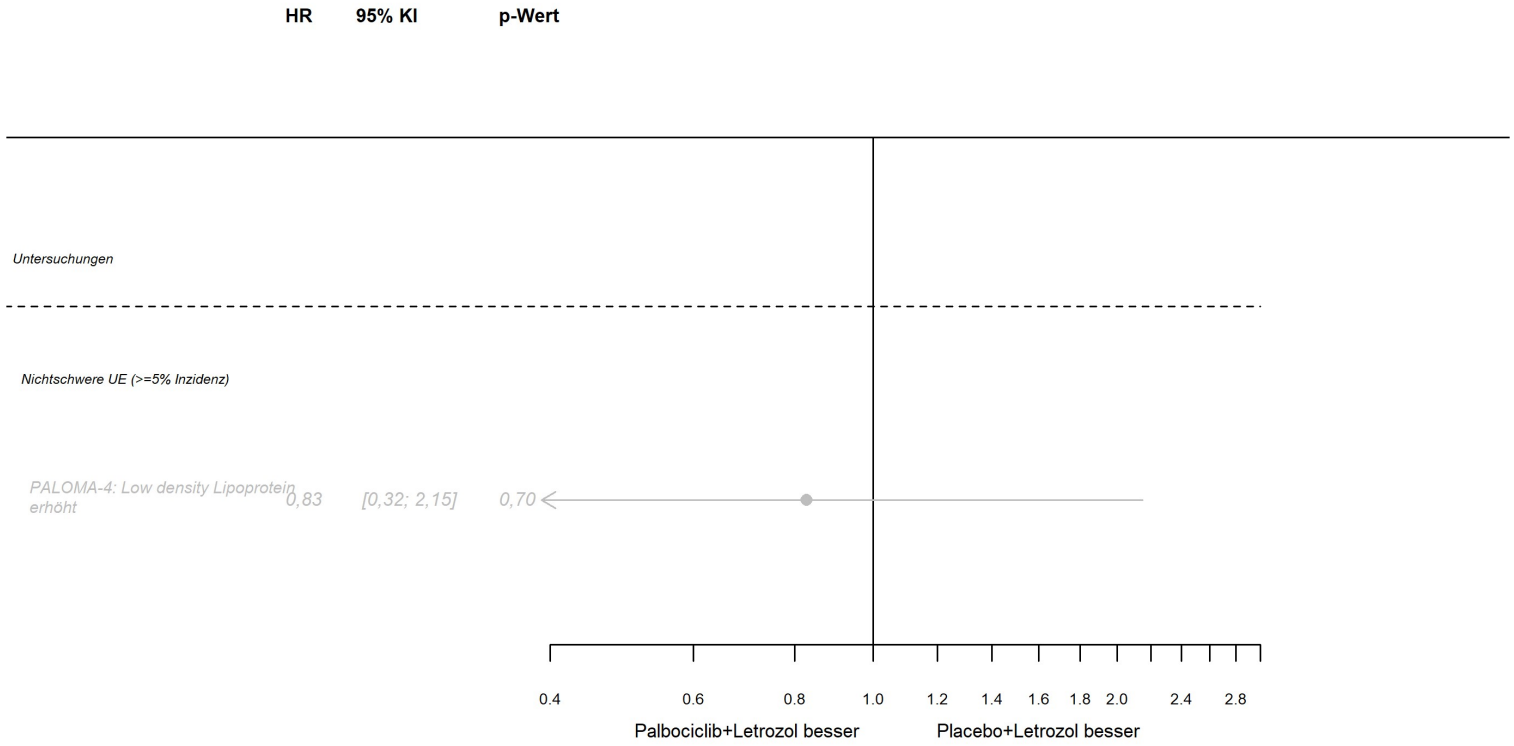


Abbildung 185: Forestplot für PT Low density Lipoprotein erhöht aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

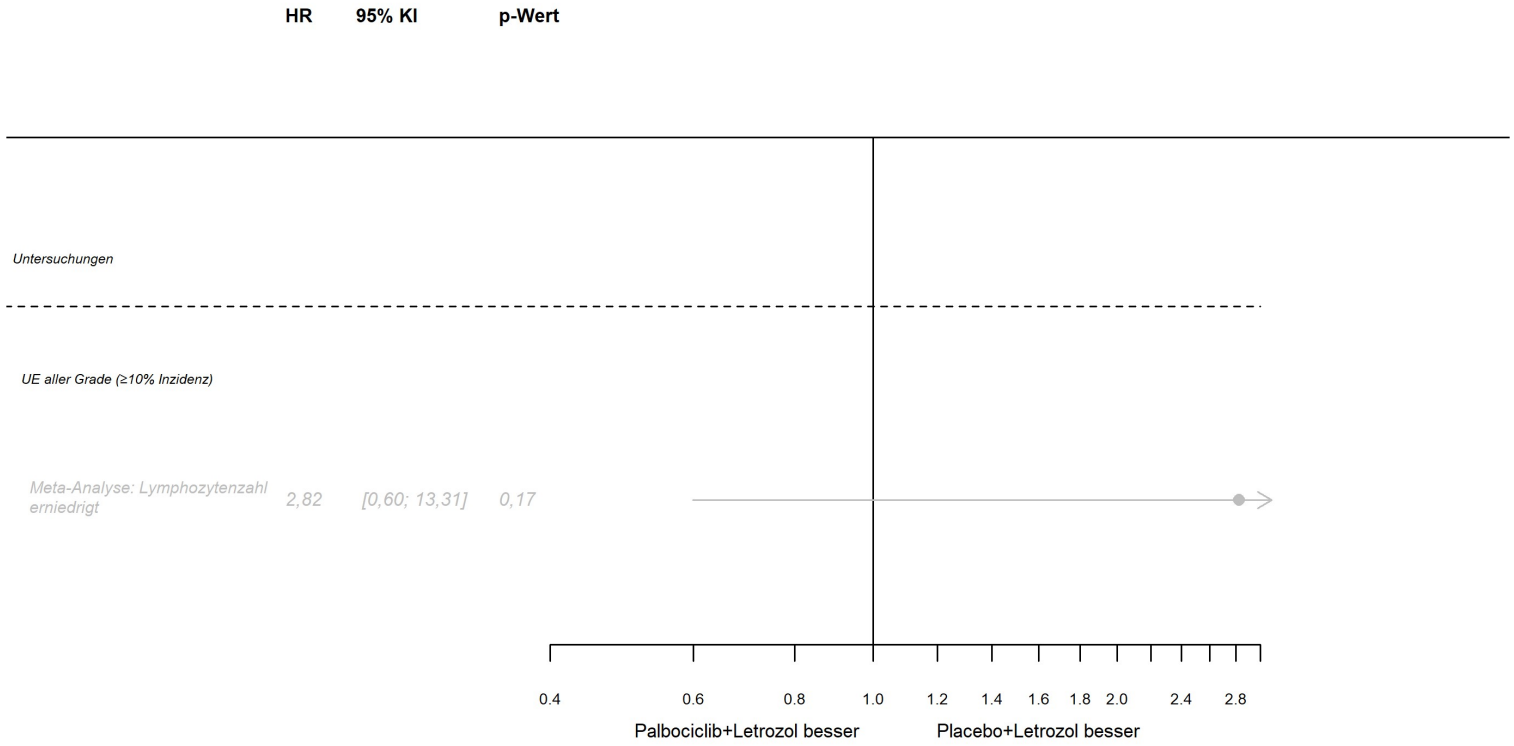


Abbildung 186: Forestplot für PT Lymphozytenzahl erniedrigt aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

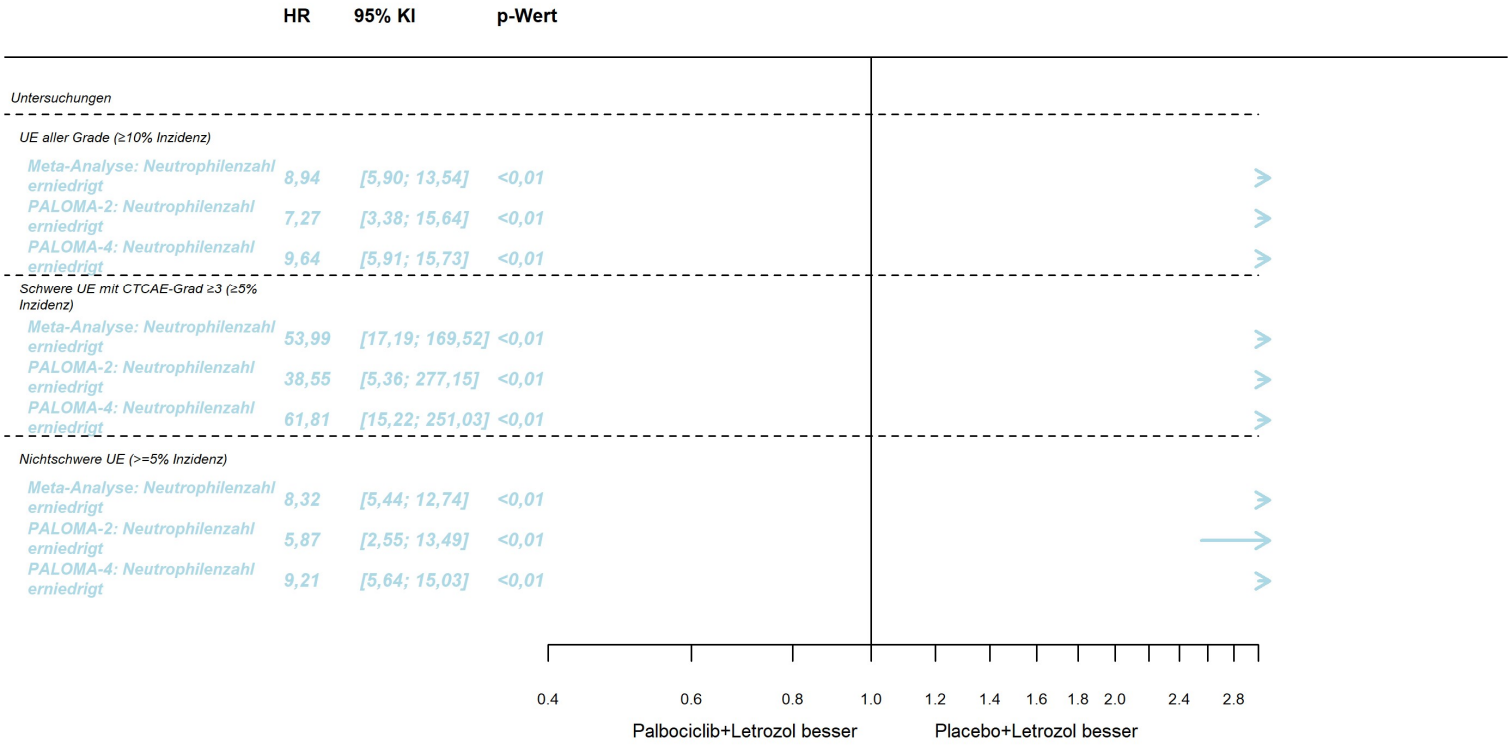


Abbildung 187: Forestplot für PT Neutrophilenzahl erniedrigt aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

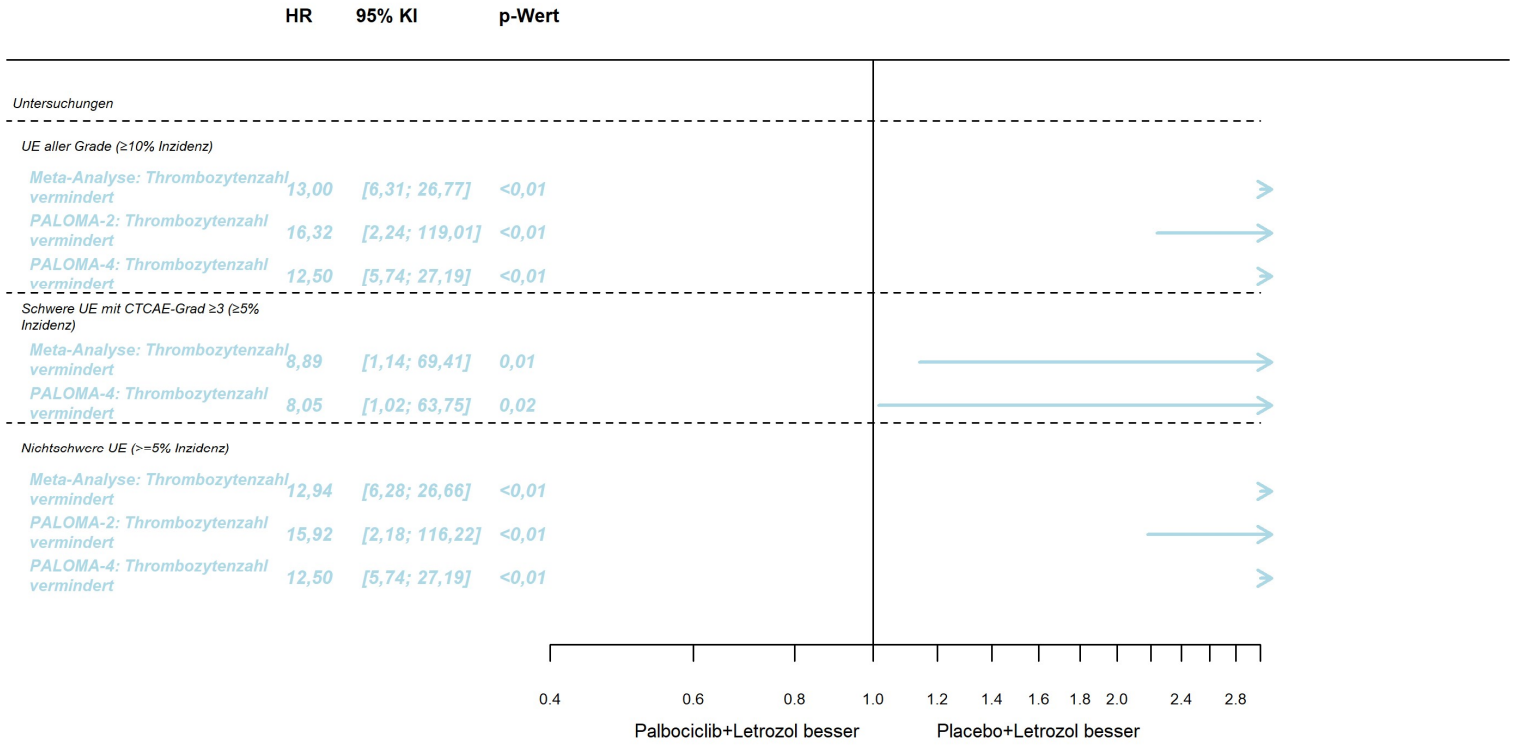


Abbildung 188: Forestplot für PT Thrombozytenzahl vermindert aus SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

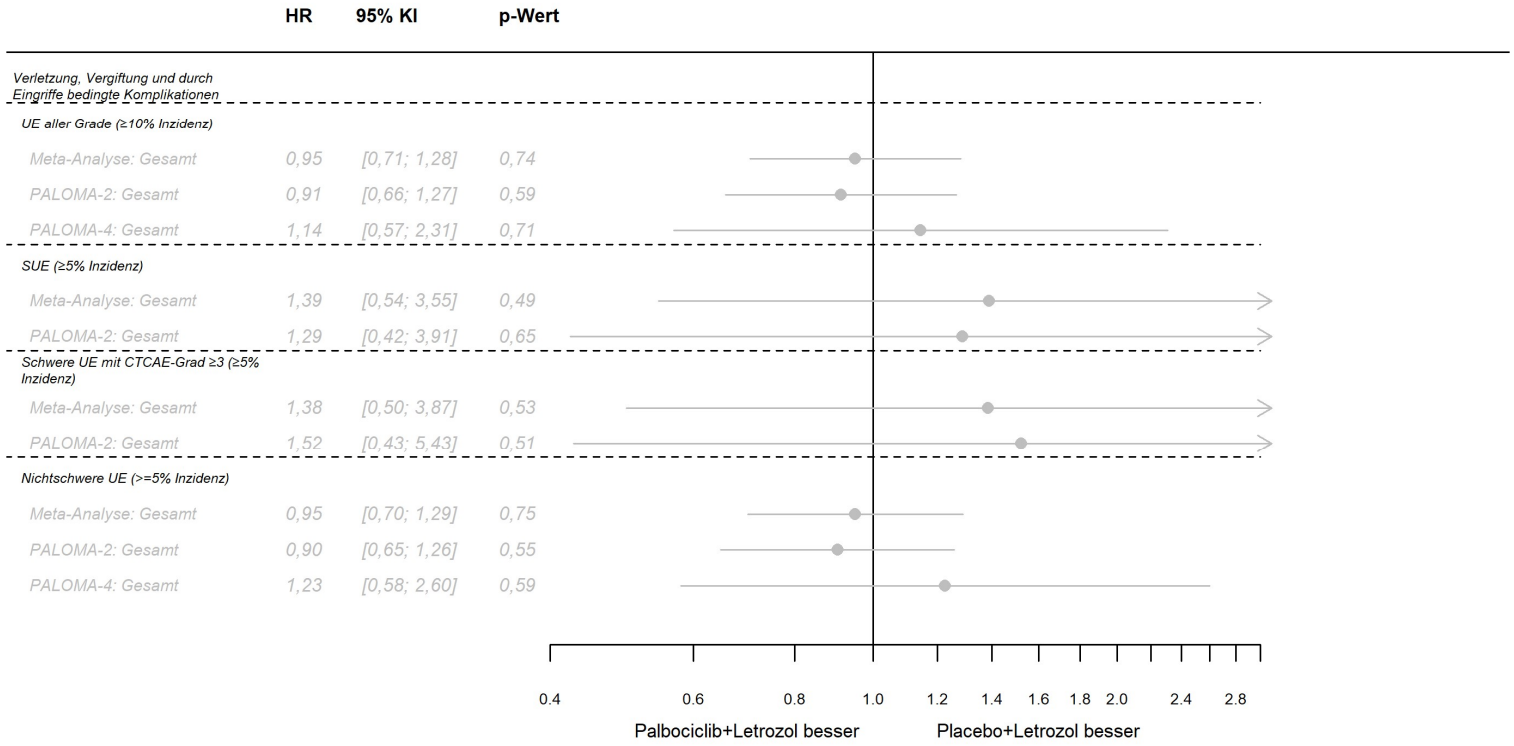


Abbildung 189: Forestplot für PT Gesamt aus SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

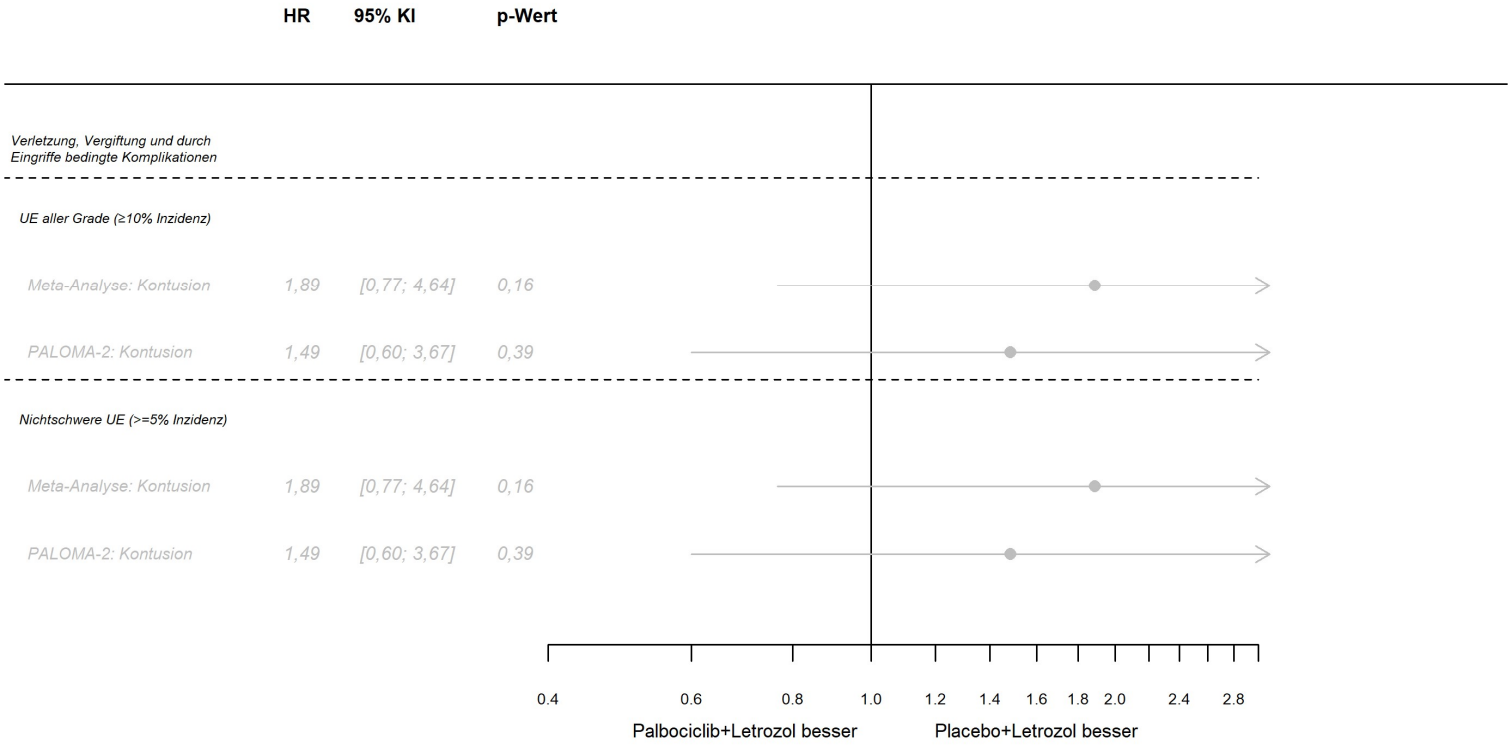


Abbildung 190: Forestplot für PT Kontusion aus SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

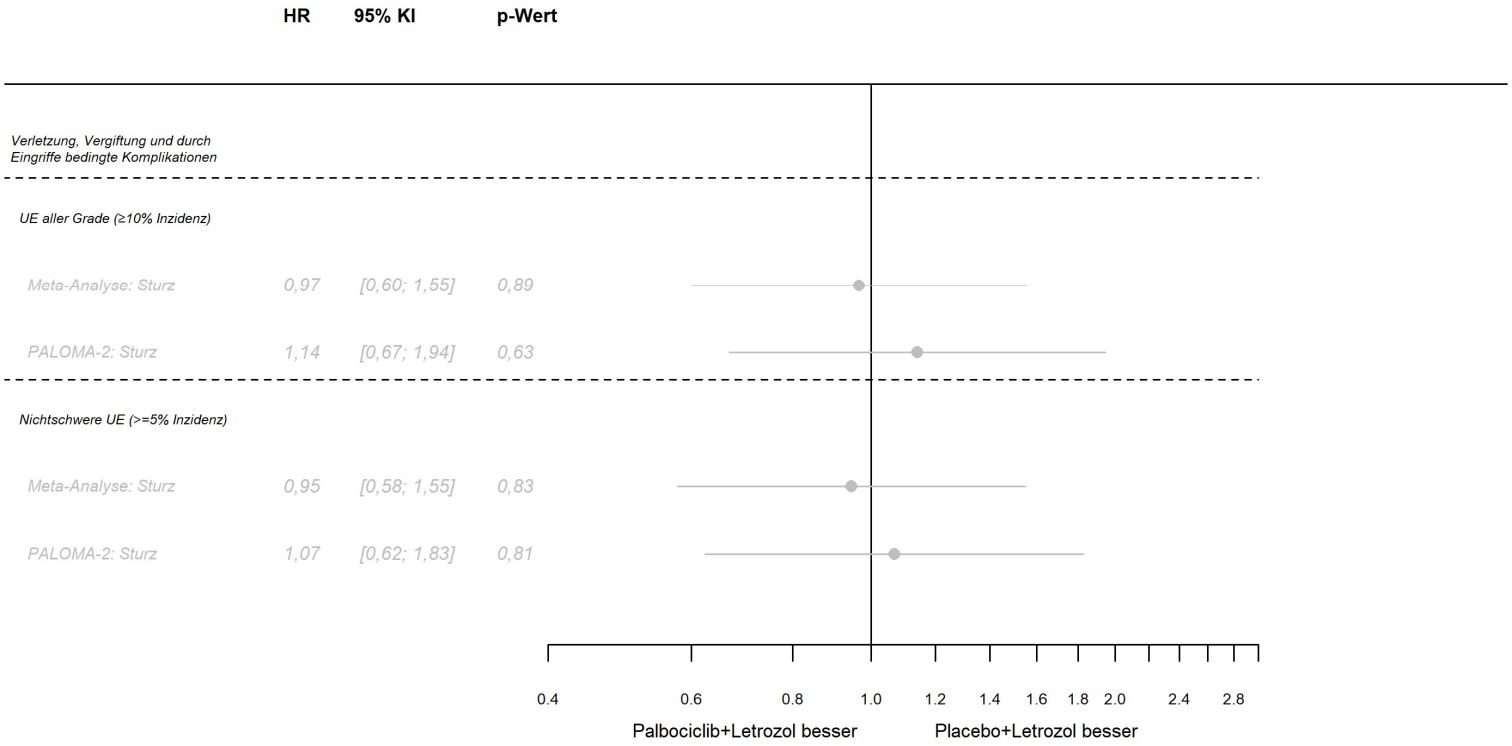


Abbildung 191: Forestplot für PT Sturz aus SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)